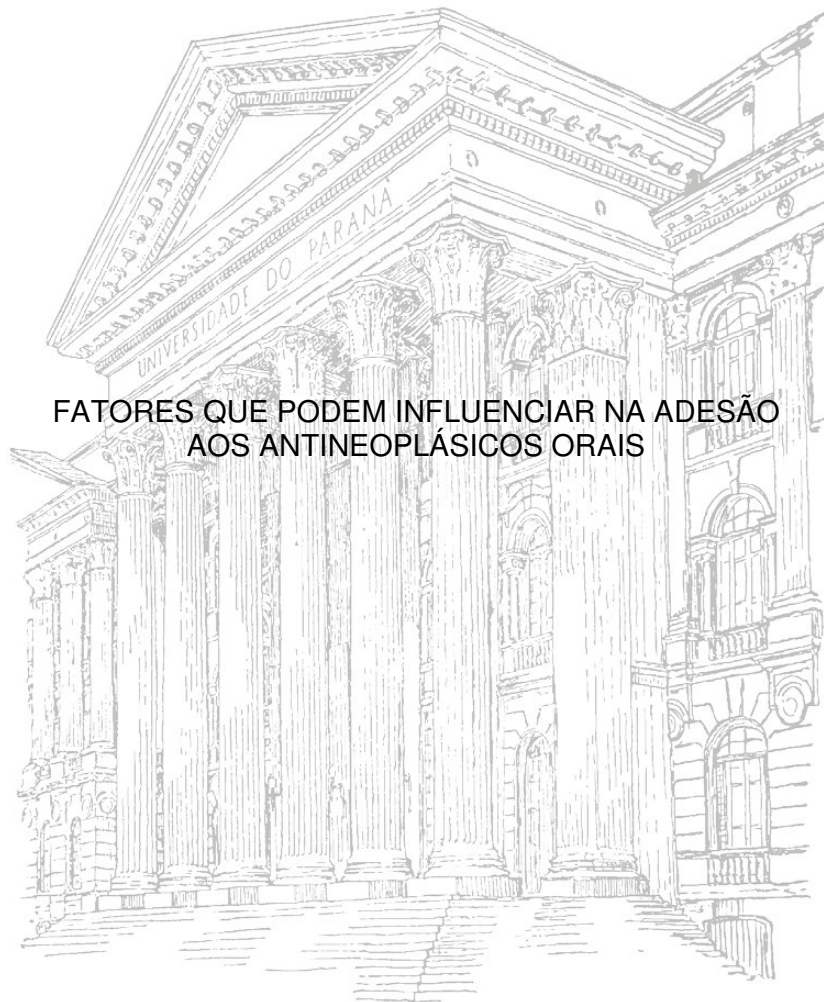


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VÂNIA MARI SALVI ANDRZEJEVSKI



FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NA ADEÇÃO  
AOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

CURITIBA

2016

VÂNIA MARI SALVI ANDRZEJEVSKI

FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NA ADEÇÃO  
AOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto  
Coorientador: Prof. Sérgio Lunardon Padilha  
Colaboradores: Thaís Teles de Souza  
Antônio Eduardo Matoso Mendes

CURITIBA

2016

Andrzejewski, Vânia Mari Salvi  
Fatores que podem influenciar na adesão aos antineoplásicos orais / Vânia Mari Salvi Andrzejewski -  
Curitiba, 2016.  
155 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. José Zanis Neto  
Coorientador: Professor Dr. Sérgio Lunardon Padilha  
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Adesão à medicação. 2. Farmacêutico clínico. 3. Atenção farmacêutica. 4. Antineoplásicos. 5. Neoplasias.  
I. Zanis Neto, José. II. Padilha, Sérgio Lunardon. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.8



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
= MESTRADO e DOUTORADO =

## PARECER

Aos vinte dias do mês de setembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dra. Inajara Rotta (Setor de Farmácia do CHC-UFPR), Dr. Flávio Daniel Saavedra Tomasich (Depto. de Cirurgia - UFPR) e Dr. José Zanis Neto (Depto. de Clínica Médica - UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **VÂNIA MARI SALVI ANDRZEJEVSKI**, pós-graduanda concluinte do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado** da **Universidade Federal do Paraná**, intitulada: **"ADESÃO AOS ANTINEOPLÁSTICOS ORAIS EM HOSPITAL DE ENSINO NO SUL DO BRASIL"**.

A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

  
Dra. Inajara Rotta

  
Dr. Flávio Daniel Saavedra Tomasich

  
Dr. José Zanis Neto

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por permitir o cumprimento dessa jornada, muito enriquecedora para a compreensão e entendimento das necessidades humanas e por conduzir-me para o caminho do bem.

À minha família, pela transmissão dos preceitos de honestidade e respeito ao próximo, independente de classe social, religião ou nível cultural a que pertençam. Pelo esforço, trabalho e dedicação que meus antepassados realizaram para que nós, seus descendentes, pudéssemos usufruir das comodidades do mundo moderno e, sem as quais, eu não estaria aqui.

Ao meu querido esposo, Paulo, e aos meus amados filhos Letícia e Fernando, presentes recebidos de Deus, razão das minhas alegrias e preocupações. Ao Lauremir e a Sarah, que vieram ampliar nossa família e nos trazer novas alegrias, aos quais agradeço por amarem e cuidarem dos nossos filhos.

Aos pacientes do SAM-16 que, apesar de todo o sofrimento e preocupações com o presente e o futuro, estão sempre dispostos a colaborar com todos.

A Thaís Teles de Souza, Antônio Eduardo Matoso Mendes, Suelem Tavares da Silva Penteado, Renata Cristiane dos Reis e Amanda Álvés da Silva, pela disponibilidade e companheirismo com que me ajudaram nesta pesquisa.

Aos amigos da Unidade de Farmácia Hospitalar do CHC/UFPR, com quem compartilhei alegrias e preocupações nestes muitos anos de convivência.

Aos pacientes do Hospital Erasto Gaertner e do SAM-16 e as suas Equipes Multiprofissionais responsáveis pelo meu conhecimento, habilidade e amor à área de Oncologia; com estas pessoas aprendi que o câncer deve ser enfrentado com muita ciência e humanidade e que todos, sem exceção, somos iguais perante Deus.

Às minhas queridas amigas professoras Dra Regina Maria Vilela, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker e Maria Luiza Drechsel Fávero a quem tenho muito respeito, estima e afeto. Agradeço por me incentivarem a enfrentar minhas dificuldades e acreditar que tudo é possível, basta querer e se dedicar.

Aos amigos que não nos deixam esquecer os nossos sonhos e necessidades.

*"A lei da mente é implacável.  
O que você pensa, você cria;  
O que você sente, você atrai;  
O que você acredita  
Torna-se realidade."  
Buda*

*"O que temos a aprender, aprendemos fazendo."  
Aristóteles*

## RESUMO

A adesão à farmacoterapia dos pacientes portadores de doenças crônicas é um problema de saúde pública mundial. O câncer é uma doença crônica cuja incidência está aumentando em decorrência do envelhecimento da população, do maior acesso ao diagnóstico precoce e dos avanços obtidos com novos tratamentos. Identificar os fatores de risco de má adesão é fundamental para que medidas corretivas possam ser adotadas. Esse estudo avaliou o nível de adesão aos Antineoplásicos Orais dos pacientes em tratamento em um hospital universitário no sul do Brasil. No total 222 pacientes em uso de anastrozol, capecitabina, flutamida, hidroxiuréia e tamoxifeno foram avaliados através da aplicação de três instrumentos validados para aferir a adesão ao tratamento oral e identificar os fatores de risco para a má adesão desta população. Dos pacientes, 75% têm dúvidas sobre a doença ou o tratamento e 77% desejam entender melhor esses dois aspectos. Na regressão logística os fatores com significância estatística (IC 95%) foram a idade ( $OR=0,229$ ,  $p=0,0060$ ), insônia ( $OR=5,985$ ,  $p=0,0006$ ), preocupação com o tratamento ( $OR=3,569$ ,  $p=0,0159$ ), esquecimento ( $OR=0,271$ ,  $p=0,0172$ ), n° de doses diárias ( $OR=0,208$ ,  $p=0,0068$ ), falta de recursos financeiro para compra de medicamentos ( $OR=0,216$ ,  $p=0,0041$ ) e a relação com a equipe de saúde ( $OR=0,162$ ,  $p=0,0015$ ). O resultado da regressão logística indicou que sete fatores são os responsáveis por 27,63% dos casos de não adesão. Com o presente trabalho foi possível identificar oportunidades de intervenção no sentido de melhorar a gestão da farmacoterapia e o comprometimento do paciente e da equipe de saúde na busca de melhores resultados da terapia farmacológica.

Palavras-chave: Adesão. Incumprimento. Farmacêutico Clínico. Atenção Farmacêutica. Agentes Antineoplásicos. Câncer.

## ABSTRACT

Adherence to pharmacotherapy of patients with chronic diseases is a problem of global public health. Cancer is considered a chronic disease whose incidence is increasing due to the aging population, early diagnosis and progresses made with new treatments. Identifying the poor adherence levels of risk factors is essential so corrective measures can be adopted. The purpose of this study is to evaluate the adherence level of patients based on data collected from patients at a teaching hospital in Southern Brazil. Previous studies have been performed on similar population's parameters; This study applied three instruments, ARMS, BMQ, and Marques with the purpose of identifying risk factors for poor adherence to oral medications. Two hundred and twenty-two (222) patients being prescribed anastrozole, capecitabine, flutamide, hydroxyurea, and tamoxifen were evaluated. The vast majority of patients (75%) have questions about the disease or treatment and (77%) want to better understand these two aspects. In logistic regression factors with statistical significance were age (OR=0,229,  $p=0,0060$ ), insomnia (OR=5,985,  $p=0,0006$ ), worry with treatment (OR=3,569,  $p=0,0159$ ), forgetfulness (OR=0,271,  $p=0,0172$ ), n° of doses being taken (OR=0,208,  $p=0,0068$ ), lack of resources (OR=0,216,  $p=0,0041$ ) and the relationship with clinical staff (OR=0,162,  $p=0,0015$ ). The results of logistic regression show that seven factors were responsible for 27.63% of the cases of non-compliance. The study has shown possible intervention opportunities to the clinical team where better management of pharmacotherapy and commitment of the patient to adherence can be achieved, resulting in better outcomes.

Key-words: Adherence. Non compliance Clinical Pharmacist. Pharmaceutical Care. Antineoplastic Agents. Cancer.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTIMATIVA MUNDIAL DE NOVOS CASOS DE CÂNCER PARA O ANO DE 2012 .....	20
FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS INCIDENTES NO BRASIL, ESTIMADOS PARA 2016 POR SEXO, EXCETO PELE NÃO MELANOMA. ....	21
FIGURA 3 – AS CINCO DIMENSÕES RELACIONADAS A NÃO ADESÃO, SEGUNDO A OMS 2003.....	44
FIGURA 4 – FLUXO DO AMBULATÓRIO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM ONCOLOGIA .....	116

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	RELAÇÃO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS (AO) PARA USO DOMICILIAR, DEFINIDO PELA ANS EM 10/2015 PARA CÂNCER COLORRETAL, MAMA E PRÓSTATA. ....	29
QUADRO 2 –	CONHECIMENTOS, HABILIDADES E ATITUDES (CHA) QUE O PACIENTE NECESSITA PARA ASSEGURAR O USO SEGURO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS (AO).....	32
QUADRO 3 –	BARREIRAS OU IMPEDIMENTOS QUE LEVAM A MÁ ADEÇÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO RESULTANTE DAS INTERAÇÕES OCORRIDAS ENTRE PACIENTES, PRESCRITORES E SISTEMA DE SAÚDE. ....	43
QUADRO 4 –	DESCRIÇÃO DOS FATORES QUE INTERFEREM NA ADEÇÃO AO TRATAMENTO, CLASSIFICADOS EM CINCO DIMENSÕES A PARTIR DA PROPOSTA DA OMS.....	45
QUADRO 5 –	PREDITORES DE BAIXA ADEÇÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICA .....	45
QUADRO 6 –	DESCRIPTIVO DOS TIPOS DE TESTES APLICADOS PARA AVALIAR A ADEÇÃO .....	46
QUADRO 7 –	ESTRATÉGIAS QUE DEVEM SER IMPLEMENTADAS PARA FACILITAR A ADEÇÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	48
QUADRO 8 –	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO, DE ACORDO COM O MEDICAMENTO EM USO NA DATA DA ENTREVISTA.....	56

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS .....	67
TABELA 2 –	VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ACESSO DOS PACIENTES AOS MEDICAMENTOS E AOS CUIDADOS NO SUS, JUNTO À ATENÇÃO PRIMÁRIA E TERCIÁRIA.....	68
TABELA 3 –	VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA .....	70
TABELA 4 –	VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL .....	71
TABELA 5 –	VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO .....	73
TABELA 6 –	FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A ADESÃO AO TRATAMENTO, SEGUNDO MARQUES (2006)* .....	77
TABELA 7 –	BREVE QUESTIONÁRIO SOBRE MEDICAMENTOS – <i>BELIEFS ABOUT MEDICATIONS*</i> (BMQ).....	79
TABELA 8 –	ESCALA DE ADESÃO E RECARGA DOS MEDICAMENTOS – <i>ADHERENCE TO REFILLS AND MEDICATIONS SCALE (ARMS)*</i> .....	81
TABELA 9 –	AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS CONSIDERANDO OS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS PARA VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, FARMACOTERAPIA, PERFIL NOSOLÓGICO E O TRATAMENTO .....	82
TABELA 10 –	AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS CONSIDERANDO OS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS PARA VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O PACIENTE E O SISTEMA DE SAÚDE.....	84
TABELA 11 –	RESULTADO DA ANÁLISE MULTIVARIADA – REGRESSÃO LOGÍSTICA – PARA IDENTIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUE POSSUEM INFLUÊNCIA SIGNIFICATIVA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS NO CHC.....	85

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
3.1 O PROBLEMA DO CÂNCER.....	19
3.1.1 Câncer colorretal, mama, próstata e síndrome mieloproliferativa crônica .....	22
3.2 O USO DE MEDICAMENTOS ORAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....	26
3.2.1 Segurança no manuseio e administração dos antineoplásicos orais.....	29
3.2.1.1 O uso de Antineoplásico Oral em pacientes idosos.....	33
3.2.1.1.1 Domínios da Avaliação Geriátrica para pacientes idosos com câncer.....	35
3.3 ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....	37
3.3.1 Definição de adesão ao tratamento farmacológico .....	37
3.3.2 O problema da falta de adesão ao tratamento farmacológico nas doenças crônicas .....	39
3.3.3 O problema de falta de adesão ao tratamento oral no câncer .....	41
3.3.4 Fatores que afetam a adesão ao tratamento farmacológico.....	43
3.3.5 Métodos para quantificar a adesão ao tratamento farmacológico .....	45
3.3.6 Intervenções para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico .....	47
3.4 A CONTRIBUIÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO COM ANTINEOPLÁSICOS ORAIS .....	49
<b>4. MÉTODO .....</b>	<b>55</b>
4.1 DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO .....	55
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO SAM-16 DO CHC/UFPR.....	55
4.3 SELEÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA A PESQUISA.....	56
4.4 TAMANHO DA AMOSTRA .....	56

4.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES E PLANEJAMENTO DAS ENTREVISTAS.....	57
4.5.1 Critérios de inclusão dos pacientes no estudo.....	59
4.5.2 Critérios de exclusão dos pacientes no estudo.....	60
4.5.3 Instrumentos aplicados.....	60
4.6 COLETA DE DADOS.....	62
4.6.1 Identificação de reações adversas ao medicamento .....	63
4.6.2 Cálculo da Relação de Posse do Medicamento (MPR) .....	64
4.6.3 Busca ativa em prontuário .....	65
4.6.4 Identificação e manutenção do tratamento proposto .....	65
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	65
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>67</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DA AMOSTRA – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	67
5.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ATENDIMENTO NO SUS E O ACESSO À FARMACOTERAPIA .....	68
5.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA.....	70
5.4 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL.....	71
5.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO.....	73
5.6 VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS FERRAMENTAS DE ADESÃO .....	75
5.6.1 Instrumento Marques para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais.....	75
5.6.2 Instrumento BMQ ( <i>Beliefs About Medications</i> ) para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais .....	78
5.6.3 Instrumento ARMS ( <i>Adherence to Refills and Medication Scale</i> ) para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais .....	80
5.7 ANÁLISE UNIVARIADA E MULTIVARIADA .....	82
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>86</b>

6.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DA AMOSTRA – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	87
6.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS CUIDADOS NO SUS E O ACESSO À FARMACOTERAPIA .....	91
6.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA.....	93
6.4 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL.....	94
6.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO .....	98
6.6 VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS FERRAMENTAS DE ADESÃO .....	101
6.7 ANÁLISES UNIVARIADAS E MULTIVARIADAS PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS.....	106
<b>7. APLICAÇÕES PRÁTICAS DA PESQUISA .....</b>	<b>115</b>
<b>8. LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO .....</b>	<b>117</b>
<b>9. CONCLUSÃO.....</b>	<b>119</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>129</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>143</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais ameaças para a saúde física e bem-estar em todo o mundo (ELIASSON *et al.*, 2012). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Internacional de Investigação do Câncer (IARC) as neoplasias malignas são um problema de saúde pública mundial, estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade. Nas próximas duas décadas os casos novos deverão atingir 22 milhões de pessoas/ano ocasionando a morte de 13 milhões de pessoas/ano (IARC, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o biênio 2016/2017, são de 600 mil casos novos (INCA, 2015).

Nas últimas duas décadas houve um aumento significativo na oferta de medicamentos orais para o tratamento do câncer (RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BOURMAUD *et al.*, 2015). A maior disponibilidade desta nova modalidade de tratamento para o câncer trouxe uma série de vantagens para os pacientes e para o sistema de saúde (ELIASSON *et al.*, 2012; BARILLET *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015), mas também apresenta muitos desafios para estes mesmos atores, para a indústria farmacêutica e para a sociedade como um todo (ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BOURMAUD *et al.*, 2015; JOHNSON, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015). Os pacientes não associam os efeitos adversos ocorridos com os antineoplásicos de uso endovenoso com os de uso oral, acreditando que estes não apresentam nenhum risco à saúde (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BOURMAUD *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015). Com objetivo de alertar os profissionais e os sistemas de saúde sobre a importância e necessidade de adoção de medidas urgentes para melhorar a segurança dos pacientes e das equipes envolvidas com esta linha de cuidado, em 2013, a Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e a Sociedade de Enfermagem Oncológica (ONS) publicaram um guia indicando diretrizes para o uso seguro dos antineoplásicos (NEUSS;MALIN; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

Um dos principais problemas atuais de saúde é a falta de adesão aos tratamentos orais. Nos países em desenvolvimento, a estimativa da OMS é de que somente 50% dos pacientes com doenças crônicas são aderentes aos tratamentos propostos (WHO, 2003; BARILLET *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2015).

O câncer é uma doença crônica e, da mesma forma, o paciente também não adere ao tratamento oral (WHO, 2003; OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016). Não existe um método “padrão ouro” para medir a adesão (WHO, 2003; FONT *et al.*, 2012; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; TIPTON, 2015). No Câncer são relatadas uma ampla variação nas taxas de adesão, podendo ser inferior a 20% até 100% ou mais, dependendo do método empregado (ELIASSON *et al.*, 2012; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; BARILLET *et al.*, 2015); a falta de adesão pode levar à progressão da doença, aumento da morbidade e mortalidade e dos custos em saúde (ELIASSON *et al.*, 2012).

Os pacientes em uso de antineoplásicos orais devem ser orientados, educados e acompanhados sistematicamente durante todo o seu tratamento, por uma equipe multidisciplinar que o capacite para o auto cuidado uma vez que, a administração do fármaco ocorre longe das equipes de saúde, habituadas a identificar os efeitos adversos provocados por estes medicamentos bem como, situações de risco à saúde que necessitam de intervenção imediata (GOODIN *et al.*, 2011; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

Um outro aspecto que necessita ser mencionado é o envelhecimento da população mundial e brasileira e, por conseguinte, o aumento dos casos de câncer nesta faixa etária da população, agravando ainda mais o cenário de risco de não adesão aos medicamentos de uso crônico (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015; O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016).

Existem muitos fatores que podem afetar a adesão ao tratamento farmacológico, alguns são considerados positivos e outros negativos a adesão e podem estar relacionados com o paciente, o tratamento e o sistema de saúde (ELIASSON *et al.*, 2012; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; JOHNSON, 2015).

Desta forma, a presente pesquisa objetivou fazer um diagnóstico do nível de adesão dos pacientes atendidos no Ambulatório de Oncologia e Hematologia (SAM-16) do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná



(CHC/UFPR), portadores de câncer de mama, próstata, colorretal e síndromes mielodisplásicas, em uso de anastrozol, capecitabina, flutamida, hidroxiuréia ou tamoxifeno.

## **2. OBJETIVOS**

- a) Identificar o nível de adesão dos pacientes oncológicos em uso de antineoplásicos orais;
- b) Identificar os fatores que interferem na adesão ao tratamento oral;
- c) Identificar oportunidades de intervenção farmacêutica e medidas corretivas que melhorem a adesão ao tratamento oral.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 O PROBLEMA DO CÂNCER

A OMS define o câncer como um termo genérico utilizado para indicar um grupo significativo de doenças que afetam qualquer parte do corpo. A principal característica das neoplasias é a rápida criação de células anormais que crescem além dos limites habituais, invadindo partes adjacentes do corpo e espalhando-se para outros órgãos. Este processo é definido como metástase, sendo esta a principal causa de morte pela doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; WHO, 2015).

A OMS e a IARC em sua publicação *World Cancer Report 2014*, indicam as neoplasias malignas como um problema de saúde pública no mundo, estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade. No ano de 2012 houve a ocorrência de 14 milhões de casos novos e a doença foi responsável por 8,2 milhões de morte sendo, 2,9 milhões em países economicamente desenvolvidos e 5,3 milhões em países em desenvolvimento. A previsão da IARC e da OMS é de que os casos novos deverão atingir 22 milhões de pessoas/ano e 13 milhões de mortes/ano nas próximas duas décadas (IARC, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; WHO, 2015). A maior preocupação das autoridades é destinada aos países em desenvolvimento onde deverão ocorrer 80% dos mais de 20 milhões de casos novos, estimados para 2015 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; WHO, 2015).

A IARC reconhece que, apesar de todos os avanços ocorridos no tratamento e prevenção do câncer, a carga global continua crescendo e deverá dobrar até 2030, sendo esperados 21,7 milhões de casos novos e 13 milhões de morte por câncer, como consequência do crescimento e envelhecimento da população. A estimativa para 2015 foi de 15 milhões casos novo/ano (IARC, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

A análise realizada pelo projeto *Globocan*/IARC em 2012 apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, 60% ocorreram nos países em desenvolvimento. Em relação à mortalidade, dos oito milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nestas mesmas populações. Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão),

intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; INCA, 2015).

Na FIGURA 1 está representada a estimativa de casos novos de câncer por região do mundo para o ano de 2012, segundo dados estabelecidos pelo projeto *GLOBOCAN2012*.

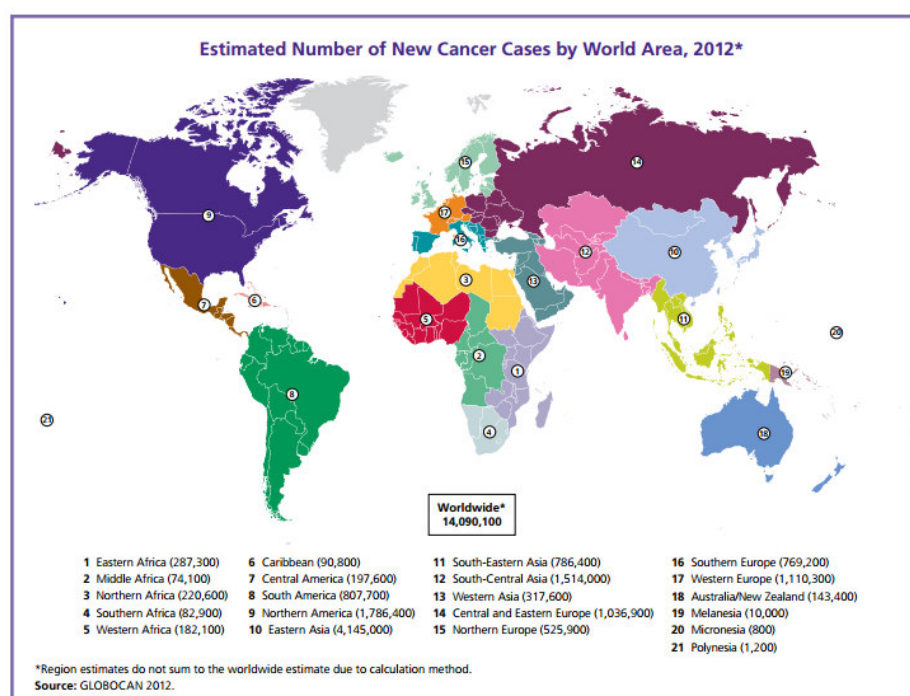


FIGURA 1 – ESTIMATIVA MUNDIAL DE NOVOS CASOS DE CÂNCER PARA O ANO DE 2012  
FONTE: American Cancer Society (2015).



Quando o câncer é avaliado do ponto de vista financeiro, devemos considerar os custos diretos e indiretos do tratamento. São classificados como custos diretos os valores gastos com as etapas de diagnóstico, tratamento, assistência e reabilitação. Já, os custos indiretos, devem levar em consideração as perdas econômicas devido ao trabalho perdido e morte prematura. Existem ainda os custos ocultos como prêmios de seguro de saúde e as despesas não médicas.

O custo envolvido com o câncer em 2011, somente nos Estados Unidos da América (USA), foi de US \$ 88,7 bilhões. Em 2008, a Europa estimou o custo da perda de produtividade em decorrência da mortalidade prematura pela doença, em €

75 milhões. O custo mundial relacionado direta ou indiretamente à doença é desconhecido, mas os especialistas indicam ser de bilhões de dólares/ano. Estes valores deverão ser significativamente maiores nos próximos anos em consequência do aumento no número de casos novos e dos custos dos tratamentos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

No Brasil, segundo dados divulgados pelo INCA (2015), para o biênio 2016-2017, a estimativa aponta para 600 mil casos novos. Excluindo os cânceres de pele não melanoma, é aguardada a ocorrência de 420 mil novos pacientes no país, assim distribuídos, de acordo com a região geográfica: 21.490 no Norte, 107.180 no Nordeste, 44.430 no Centro-Oeste, 131.880 no Sul e 291.090 no Sudeste (INCA, 2015).

Na América Latina e no Caribe o perfil epidemiológico assemelha-se ao do nosso país sendo o câncer de próstata, no homem, e mama, nas mulheres os mais frequentes. Na FIGURA 2 estão descritas as maiores incidências de câncer para o ano de 2016 para o Brasil, distribuídos por gênero, segundo dados do INCA (2015).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Óvário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS INCIDENTES NO BRASIL, ESTIMADOS PARA 2016 POR SEXO, EXCETO PELE NÃO MELANOMA. FONTE: INCA (2015).

Tradicionalmente, o câncer tem sido tratado com cirurgia, quimioterapia antineoplásica, terapia hormonal, terapia imune, terapia-alvo e radioterapia (ELIASSON *et al.*, 2012; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015), todos realizados em um ambiente clínico supervisionado por especialistas (BARILLET *et al.*, 2015; BUXTON *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015; SPOELSTRA *et al.*, 2015; SPOELSTRA;SANSOUCIE, 2015; TIPTON, 2015). Alguns tipos de câncer sofrem influência dos locais de origem, como os tumores de mama, próstata e endométrio. Neste casos, a terapia endócrina é utilizado com objetivo de

manipular o equilíbrio hormonal do paciente e interromper o estímulo ao seu crescimento.

Nas últimas duas décadas houve um incremento significativo no uso de medicamentos antineoplásicos orais (AO) (RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; LESTER, 2012; BARILLET *et al.*, 2015; TIPTON, 2015). Essa nova modalidade de tratamento apresenta inúmeras vantagens em relação a via endovenosa, mas necessita de acompanhamento e cuidados por parte da equipe de saúde, do paciente e cuidadores e do próprio sistema de saúde para assegurar que os resultados esperados sejam alcançados (RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; LESTER, 2012; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BUXTON *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; TIPTON, 2015).

### 3.1.1 Câncer colorretal, mama, próstata e síndrome mieloproliferativa crônica

O câncer colorretal é um tumor tratável e, na maioria dos casos, curável, quando detectado precocemente (INCA, 2015).

A estimativa mundial para 2012 apontou o câncer de cólon e reto como o terceiro tipo mais comum entre os homens, com 746 mil casos novos ou 10% do total dos cânceres. Para as mulheres ele foi o segundo tipo, com 614 mil casos novos ou 9,2% do total de casos. Os países com maior índice de desenvolvimento humano (IDH) foram responsáveis por 55% desses casos sendo que, a maior mortalidade ocorreu em países com baixo IDH, onde o prognóstico da doença é ruim. Os óbitos estimados para este período foi de 694 mil casos, em ambos os sexos, representando 8,5% do total de óbitos provocado pela doença no mundo (INCA, 2015).

Para o Brasil, em 2016, foram previstos 16.660 novos casos de câncer de cólon e reto nos homens e 17.620 nas mulheres (INCA, 2015). Para o sexo masculino foi o segundo tumor mais frequente na Região Sudeste (24,27/100 mil) e o terceiro nas Regiões Sul (22,35/100 mil) e Centro-Oeste (14,16/100 mil); nas demais regiões do país ocupou a quarta posição. Já para as mulheres, foi o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (22,66/100 mil) e Sul (23,27/100 mil); nas demais regiões ocupou a terceira posição (INCA, 2015).

No Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pela maior cobertura de tratamento aos pacientes brasileiros. O tratamento com AO estabelecido para o adenocarcinoma de cólon avançado (estádio IV ou doença recidivada) é o uso da Capecitabina (BRASIL, 2015b). Para o sistema de saúde complementar a Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS) assegura a cobertura com o mesmo medicamento como primeira linha, em câncer metastático e adjuvante, para pacientes em estágio II com critério de alto risco ou *Dukes C* (estágio III) submetido à ressecção completa do tumor primário (BRASIL, 2015a).

O câncer de mama é o tipo de câncer que apresenta maior incidência e maior mortalidade entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, respondendo por cerca de 30% dos casos novos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença (INCA, 2015).

No ano de 2012, foram esperados 1,67 milhões de casos novos em todo o mundo representando, aproximadamente, 25% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas para o gênero feminino. Neste período, foram estimados 500 mil óbitos pela doença, correspondendo a 15% de todas as mortes por câncer em mulheres no mundo. No Brasil, a estimativa de novos casos para 2016 é de 57.960 (INCA, 2015). Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é o mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil), Centro-Oeste (55,87/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil); na região Norte do país ocupa a segunda posição (INCA, 2015).

O câncer de mama é uma doença heterogênea e, segundo a OMS, existem mais de 20 subtipos distintos em termos de clínica e da morfologia. A maior incidência, cerca de 80%, é classificada como carcinoma ductal invasor. Os demais subtipos são o lobular, o tubular, o mucinoso, o medular, o micropapilar e o papilar.

Mesmo sendo considerado um tumor de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado em tempo adequado, no Brasil em 2013, as taxas de mortalidade continuaram elevadas, tendo ocorrido 14 óbitos a cada 100 mil mulheres neste ano, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (INCA, 2015).

Em relação ao tratamento farmacológico preconizado para os pacientes atendidos pelo SUS, o medicamento utilizado como 1º linha é o Tamoxifeno; estabelecido como hormonioterapia para os casos adjuvantes do carcinoma de

mama receptores positivo em estágio I, II ou III Clínico ou Patológico ou ainda, como hormonioterapia paliativa do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) (BRASIL, 2015b). Como 2º linha é padronizado o uso do Anastrozol ou do Letrozol como hormonioterapia paliativa do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) (BRASIL, 2015b). Para os pacientes cobertos pela ANS estão disponíveis o uso do Anastrozol, da Capecitabina, do Everolimus, do Exemestano, da Lapatinibe, do Letrozol, do Tamoxifeno, da Vinorelbina e, o Dietilestilbestrol e o Megestrol para os casos paliativos (BRASIL, 2015a).

O câncer de próstata é o segundo câncer mais comum nos homens, ocupando a 15ª posição em mortes, representando cerca de 6% do total de óbitos pela doença no mundo. A estimativa mundial para 2012, esperava 1 milhão de casos novos, sendo que 70% destes nos países com maior IDH.

O câncer de próstata é o tipo mais prevalente no homem. No Brasil ocupa o segundo lugar e a sexta posição no mundo, representando, em valores absolutos, cerca de 10% do total das neoplasias masculinas. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento (INCA, 2015).

No Brasil, a estimativa de casos novos para 2016 foi de 61.200 casos sendo que, o número de mortes, em 2013, foi de 13.772. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, foi o mais incidente nos homens em todas as regiões do país sendo: Região Sul (95,63/100 mil), Região Centro-Oeste (67,59/100 mil), Sudeste (62,36/100 mil), Região Nordeste (51,84/100 mil) e na Região Norte (29,50/100 mil). (INCA, 2015).

A maior incidência ocorre a partir dos 65 anos, razão pela qual é considerado uma neoplasia da terceira idade. A justificativa para o aumento da taxa de incidência observada no Brasil pode ser explicada, em parte, pela evolução dos métodos diagnósticos, pelo aumento da expectativa de vida e pela melhoria da qualidade do sistema de informações do registro de câncer no país (INCA, 2015).

Em relação aos pacientes atendidos pelo SUS, o medicamento utilizado como 2º linha é a Flutamida; estabelecido como hormonioterapia paliativa para os casos de adenocarcinoma de próstata avançado (com supressão androgênica prévia) (BRASIL, 2015b). Já, para os pacientes cobertos pela ANS estão disponíveis o uso



da Abiraterona, Bicalutamida, Enzalutamida, Flutamida e, o Dietilestilbestrol para os casos paliativos (BRASIL, 2015a).

A Síndrome Mieloproliferativa Crônica (SMPC) agrega um grupo de doenças que apresentam uma proliferação anormal das células da medula óssea (hemácias, leucócitos e plaquetas). Fazem parte deste grupo a Policitemia Vera (PV), a Mielofibrose, a Trombocitemia Essencial e a Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Essas alterações produzem sinais clínicos e laboratoriais semelhantes (SILVEIRA *et al.*, 2014).

A PV é considerada uma doença crônica, incurável, mas que pode ser controlada de forma eficaz por longos períodos de tempo. Caracteriza-se pela proliferação de células vermelhas, glóbulos brancos, e plaquetas gerando hiperviscosidade do sangue, aumento do risco de trombose e redução do tempo e da qualidade de vida dos pacientes (RAEDLER, 2014). A presença de elevado número de glóbulos vermelhos é o parâmetro clínico utilizado para distingui-la das demais neoplasias mieloproliferativas (TEFFERI, 2015).

A PV pode ocorrer na população em geral, independentemente da idade, desde o início da idade adulta e, ocasionalmente, em crianças e adolescentes (TEFFERI, 2015). Apresenta uma incidência maior nos homens do que nas mulheres, independente da raça ou etnia. O resultado de vários estudos, com amostras pequenas, indica a prevalência em 22 casos para cada 100.000 habitantes. A doença ocorre em pessoas acima de 60 anos sendo raro o seu diagnóstico em indivíduos com idade inferior a 30 anos e em, aproximadamente 96% dos casos, está presente à mutação do gene da cinase Janus 2 (JAK2) (RAEDLER, 2014).

O tratamento inclui sangrias, em intervalos regulares, ou o uso do ácido acetilsalicílico de 100 mg para os casos considerados de baixo risco. Os pacientes de alto risco, isto é, que apresentam volume aumentado de glóbulos vermelhos, com risco elevado para eventos trombóticos ou com esplenomegalia sintomática são tratados com AO (RAEDLER, 2014), dentre eles a hidroxiuréia, o interferon – alfa recombinante e o clorambucil (SILVEIRA *et al.*, 2014).

Em relação aos pacientes atendidos pelo SUS, o medicamento utilizado como 1º e 2º linha é a Hidroxiuréia; estabelecido como quimioterapia para controle temporário de Doença Mieloproliferativa Rara (BRASIL, 2015b). Já, para os

pacientes cobertos pelos Planos de Saúde Complementar, não há previsão de cobertura para este tipo de tratamento na última atualização da norma, realizada em 2015 (BRASIL, 2015a).

### 3.2 O USO DE MEDICAMENTOS ORAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer é um problema de saúde pública, trazendo consequências físicas e afetando diretamente o bem-estar das pessoas em todo o mundo. Anualmente a incidência está crescendo para a maioria dos tipos de câncer, e, ao mesmo tempo, as taxas de mortalidade específicas por idade estão diminuindo como consequência de tratamentos mais eficazes e do incentivo à prevenção, levando ao diagnóstico mais precoce. Com isso, um número maior de pacientes em tratamento ou em segmento estão vivendo nas comunidades, necessitando gerenciar seus tratamentos de longo prazo (ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

O aumento da oferta de fármacos orais para o tratamento do câncer engloba questões importantes relacionadas com a falta de adesão, uma vez que o paciente não aderente não receberá os benefícios esperados (RUDDY; MAYER; PARTRIDGE, 2009; BOURMAUD *et al.*, 2015).

Para a Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP) um medicamento antineoplásico (quimioterápico) ou bioterapia é qualquer produto que: a) está listado na seção 10:00 do Sistema de classificação farmacológico-terapêutica do Formulário de Serviços dos Hospitais Americanos (AHFS); b) possui, pelo menos, uma indicação na Agência Americana para Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) para prevenir ou tratar o câncer, embora não conste na lista do AHFS e c) é um medicamento em fase de pesquisa com objetivo de prevenir ou tratar o câncer, independentemente da via que for definida para sua administração (GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

A partir dos anos 2000 houve um aumento significativo no uso de medicamentos orais para o tratamento do câncer, de forma isolada ou em associação com outros fármacos. Em 2010 o uso de AO em pacientes cobertos pelos planos de saúde, nos USA, era de 16,1% e a estimativa é de que, em breve, o

número deverá atingir 25% dos 400 novos medicamentos em fase de desenvolvimento (NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015).

Essa mudança gerou um novo paradigma para as equipes de saúde e para os pacientes e seus familiares, tornando imprescindível a adoção de uma nova forma de gerir a terapia antineoplásica por parte destes atores (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012; BARILLET *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015). Essa preocupação ocorre em decorrência das características destes fármacos que possuem uma estreita faixa terapêutica, complexidade dos regimes propostos (NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BOURMAUD *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015) e grande potencial para ocasionar resultados indesejáveis e riscos para o usuário, pessoas que o cercam, animais e o meio ambiente (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

Os benefícios desta nova forma farmacêutica são bem estabelecidos e favorecem os pacientes já que permitem maior facilidade e autonomia de administração, a ausência de internação hospitalar ou atendimento ambulatorial, elimina o tempo de viagem até o centro de atendimento, melhor controle, acompanhamento e manuseio dos efeitos colaterais, proporciona sensação de controle sobre o tratamento, menor interferência nas atividades sociais e laborais e aumento da satisfação e da qualidade de vida do paciente (ELIASSON *et al.*, 2012; LESTER, 2012; BARILLET *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015). Por outro lado, existe uma grande preocupação em relação a sua efetividade e eficácia em decorrência da mudança de gestão dos mesmos e, tendo a adesão ao tratamento, como a maior das preocupações, uma vez que ela passa a ser de responsabilidade do paciente e/ou do cuidador. Até então, a responsabilidade dos 5C's (medicamento correto, dose correta, tempo de tratamento correto, via correta e paciente correto) era da equipe de saúde. Neste novo modelo, com a autoadministração ocorrendo longe do controle do sistema de saúde, essa responsabilidade foi transferida para o paciente e seus cuidadores (ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; BOURMAUD *et al.*, 2015; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

Erroneamente, muitos pacientes acreditam que por ser uma apresentação oral, o produto não é potente ou capaz de ocasionar os mesmos efeitos adversos

ocorridos durante o uso de antineoplásicos endovenosos. Este fato gera uma falsa sensação de segurança, já que os pacientes, na grande maioria, não entendem a importância do tratamento, a necessidade de acompanhamento para redução dos riscos e as consequências da não adesão (GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015).

Em 2013, a ASCO em parceria com a ONS publicou um guia para o uso seguro dos medicamentos antineoplásicos, incluindo orientações específicas para o uso das formas *per os*, como forma de melhorar a segurança dos pacientes e da equipe de saúde envolvidos com estes produtos (NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; BARILLET *et al.*, 2015; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015).

A seguir, em 2015, a ASHP publicou uma nova versão com as “Orientações para Evitar Erros de Medicação com Quimioterapia e Bioterapia”. Nela estão inseridas recomendações para diferentes fases do processo de uso destes produtos e orientações para as pessoas envolvidas, direta ou indiretamente neste cuidado. As orientações da ASHP englobam: a) Recomendações para as organizações de saúde; b) Recomendações para o acompanhamento multidisciplinar no uso e controle destes medicamentos; c) Recomendações para os sistemas de prescrição e prescritores; d) Recomendações para o sistema de preparo, distribuição e as funções dos farmacêuticos nestes processos; e) Recomendações para o sistema de administração e o papel dos enfermeiros f) Recomendações para a educação do paciente; g) Recomendações para os fabricantes e os órgãos reguladores e h) Recomendações para a identificação e gestão dos erros de medicação (GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

Os benefícios do tratamento oral para os pacientes incluem, entre outros fatores, o aumento da autonomia, menor tempo de permanência no hospital e intervenções menos invasivas (ELIASSON *et al.*, 2012; BARILLET *et al.*, 2015). Em relação aos serviços de saúde, o uso dos AO possibilita que os profissionais sejam liberados para prestar assistência a pacientes mais graves e que necessitem de maior cuidado, a redução no tempo de internação e, por conseguinte, diminuição dos custos (ELIASSON *et al.*, 2012).

No Brasil, em novembro de 2013 o Ministério da Saúde (MS) publicou a Lei nº 12.880, regulamentada posteriormente pela Agência Nacional de Saúde

Complementar (ANS), estabelecendo a obrigatoriedade do fornecimento de AO para tratamento domiciliar a partir de janeiro de 2014, a todos os pacientes portadores de neoplasias malignas cobertas pelos planos de saúde particulares (BRASIL, 2013). A publicação desta norma é anual e a cada reedição são atualizados os procedimentos de cobertura, inclusive para o tratamento com medicamentos orais para câncer. A última edição ocorreu em outubro de 2015 e o quadro geral de cobertura com os medicamentos orais elencados para o tratamento das neoplasias malignas em 2014 pode ser avaliado através do Anexo 1 (BRASIL, 2015a). No QUADRO 1 estão descritos os medicamentos antineoplásicos de uso oral em domicílio, que deverão ser fornecidos pelos planos de saúde suplementares, atualizado em outubro de 2015, para os tumores estudados nesta pesquisa (BRASIL, 2015a).

Tratamento do câncer de mama	Anastrozol, Capecitabina, Dietilelbestrol, Everolimus, Exemestano, Lapatinibe, Letrozol, Megestrol, Tamoxifeno, Vinorelbina
Tratamento do câncer de próstata	Abiraterona, Bicalutamida, Dietilelbestrol, Enzalutamida, Flutamida
Tratamento de câncer colorretal	Capecitabina

QUADRO 1 – RELAÇÃO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS (AO) PARA USO DOMICILIAR, DEFINIDO PELA ANS EM 10/2015 PARA CÂNCER COLORRETAL, MAMA E PRÓSTATA. FONTE: ANS (2015).

NOTA: Antineoplásico Oral (AO), Agência Nacional Saúde Complementar (ANS)

### 3.2.1 Segurança no manuseio e administração dos antineoplásicos orais

Os AO são classificados como medicamentos perigosos, pois segundo o Instituto Nacional para a Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH), são fármacos que quando administrados em seres humanos ou animais apresentam uma ou mais das seguintes características: a) carcinogenicidade, b) teratogenicidade ou outra toxicidade para o desenvolvimento, c) toxicidade reprodutiva, d) toxicidade para órgãos em baixas doses, e) genotoxicidade e f) novas moléculas que imitam fármacos existentes em estrutura e toxicidade semelhantes às descritas anteriormente (CONNOR *et al.*, 2014).

Os AO não estão isentos de gerar efeitos adversos e riscos para a saúde e o ambiente. Informações sobre o manuseio e descarte seguro devem ser incorporadas pelas instituições e suas equipes, de forma a estabelecer procedimentos para sua realização e controle, educando suas equipes, os pacientes e seus cuidadores em

todas as fases deste macro processo. Diretrizes de segurança para risco biológico e prevenir a contaminação dos aterros sanitários e do abastecimento de água precisam ser estabelecidas (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015).

Em nosso país existe uma lacuna em termos de legislação específica para o controle de contaminação do meio ambiente, seja dos mananciais, rios e do próprio solo, em termos de descarte dos fármacos utilizados pela população em geral. Como não há controle, as instituições de saúde e as farmácias não priorizam, efetivamente, a educação dos seus usuários no fornecimento de orientações e cuidados a serem adotados no momento do descarte destes produtos, sejam eles antibióticos, hormônios, antineoplásicos de uso oral ou qualquer outro tipo de medicamento (BRASIL., 2004b; a; 2007).

Segundo relatório da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (ABPI), de 2014, na análise dos mercados farmacêuticos globais, o Brasil está incluído no top 10 ocupando, em 2013, o sexto lugar no consumo de medicamentos, com um gasto de US\$ 30,670 milhões/ano (*A global pharmaceutical industry and market*, 2015). Neste mesmo sentido, a IHS destaca, em uma publicação de janeiro de 2015, que o Brasil apresentou um aumento de 45,6% no mercado farmacêutico no período de 2010 a 2014, passando de um faturamento de US \$ 11,2 bilhões para US \$ 41,8 bilhões, respectivamente. O número de doses vendidas também sofreu aumento de 8,4%, em 2013, passando de 114,9 bilhões para 124,6 bilhões em 2014. Desta forma, no ano de 2014 o mercado de varejo farmacêutico Brasileiro cresceu 11,4%, saindo do patamar de US \$ 14,6 bilhões em 2013 para US \$ 16,3 bilhões em 2014 (*Brazil's pharma market reports growth in 2014, high levels of inflation could hamper positive performance in 2015*, 2015). Considerando a extensão territorial do país e o número crescente da população, especialmente nos grandes centros, não é possível precisar o nível de contaminação ocasionada por esse tipo de atividade aos nossos rios, mananciais e solo e, principalmente, dimensionar de imediato, o impacto destas ações.

Estabelecer programas de capacitação para os profissionais de saúde, em todos os níveis de assistência, incluindo o mercado varejista, as Instituições de

Longa Permanência para Idosos (ILPI) e dos usuários em geral deve ser uma prioridade para as instituições e os diferentes níveis governamentais.

Os pacientes devem receber orientações constantes, efetivas e seguras, já que os comprimidos não devem ser triturados e as cápsulas não devem ser abertas sem a devida proteção, sob-risco de causar irritação dos olhos, pele e mucosas. O uso de equipamentos de proteção individual (EPI's) deve ser observado para evitar o risco de contaminação em longo prazo (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012). Os usuários também devem ser orientados sobre questões relacionadas ao ajuste de doses, devolução das sobras destes medicamentos a farmácia que realizou a dispensação, sobre a importância de manutenção da integridade da forma farmacêutica, qualidade do armazenamento (GOODIN *et al.*, 2011; LESTER, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015).

Estudos demonstram uma situação preocupante no que tange a ocorrência de erros com os AO em distintas fases do ciclo de utilização, desde a prescrição médica, dispensação de quantidade ou de medicamento errado, maior risco de toxicidade, baixa adesão ao tratamento e o relato inconsistente dos efeitos adversos ocorridos (LESTER, 2012; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015).

Instruções precisas e detalhadas devem ser fornecidas assim como a dispensação mensal da dose necessária. As mesmas medidas adotadas para o manuseio seguro e prevenção de erros, com os medicamentos antineoplásicos de uso endovenoso, devem ser adotadas para as apresentações de uso oral nas atividades relacionadas à equipe, os usuários e as instituições promovendo, de forma ampla, uma cultura de segurança (LESTER, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

Outro fator importante apontado nos estudos e que pode interferir no tratamento com os AO é o intervalo do *follow-up*, que é específico para cada medicamento, paciente e fase do tratamento (NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; RUDNITZKI; MCMAHON, 2015). Por exemplo: os pacientes em uso de capecitabina para o tratamento do câncer de mama ou colorretal, passam por exames laboratoriais e consulta médica a cada 21 dias. Por outro lado, os pacientes em uso de tamoxifeno, anastrozol, flutamida e hidroxiuréia, de acordo com o tempo em tratamento, passam pelos mesmos procedimentos a cada 3 ou 6 meses, dependendo da fase do tratamento. Tanto a capecitabina quanto a hidroxiuréia

podem sofrer ajustes de dose a cada período de acompanhamento, sendo este, um fator de risco para a ocorrência de erros de dispensação e administração.

De acordo com Rudnitzki (2015) menos de 20% dos centros de atendimentos aos pacientes oncológicos dispõe de infraestrutura adequada para atender os critérios de segurança na administração e no monitoramento dos AO (RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

Para que ocorra o uso seguro e efetivo destes medicamentos as instituições devem desenvolver mecanismos para o controle e acompanhamento desta forma de cuidado. Atenção especial deverá ser dada para as questões relativas ao risco de erros de medicação; as preocupações financeiras com o tratamento; a forma como esses fármacos são dispensados; a administração pelo paciente; o tipo de acompanhamento e monitoramento realizado; o manuseio e o armazenamento na instituição de saúde e no domicílio; cuidados com a terapia alvo molecular, as implicações da equipe multiprofissional, dos fabricantes e distribuidores com esta modalidade de tratamento (GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; RUDNITZKI;MCMAHON, 2015).

No QUADRO 2 estão descritos os conhecimentos, habilidades e atitudes que o paciente necessita dispor para assegurarmos o uso seguro dos AO.

Conhecimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Importância e necessidade do tratamento com AO.</li> <li>- Os 5C's da administração segura (medicamento certo, dose certa, intervalo certo, via certa e paciente certo).</li> <li>- Correto transporte, armazenamento e administração do AO.</li> <li>- O risco de IM entre fármacos em uso, alimentos, suplementos alimentares e plantas medicinais.</li> <li>- Os efeitos colaterais e as RAM esperadas do AO.</li> <li>- Situações de risco em decorrência do uso de AO.</li> <li>- Modificações da rotina doméstica em decorrência do uso de AO.</li> </ul>
Habilidades	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ser capaz de gerenciar o uso do AO.</li> <li>- Identificar IM, efeitos adversos ocorridos e situação de risco para a saúde.</li> </ul>
Atitudes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumprir as orientações recebidas da equipe de saúde.</li> <li>- Notificar, sistematicamente, para a equipe multiprofissional os problemas ocorridos durante o uso do AO.</li> <li>- Antecipar o retorno com a equipe de cuidado em oncologia, quando necessário.</li> </ul>

QUADRO 2 - CONHECIMENTOS, HABILIDADES E ATITUDES (CHA) QUE O PACIENTE NECESSITA PARA ASSEGURAR O USO SEGURO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS (AO).

NOTA: Antineoplásico Oral (AO); Interação Medicamentosa (IM); Reações Adversas ao Medicamento (RAM)

FONTE: Adaptado de Goodin *et al.*, 2011; Rudnitzki, 2015.



### 3.2.1.1 O uso de Antineoplásico Oral em pacientes idosos

A população de idosos está aumentando de forma significativa em muitos países assim como a expectativa de vida. Nos USA a população com idade superior a 65 anos deverá duplicar até 2030 e, neste mesmo período, o grupo que mais irá crescer serão os indivíduos na faixa dos 80 anos ou mais (KLEPIN; RODIN; HURRIA, 2015). Esta população exibe problemas únicos apresentando a maior incidência de doenças crônicas e, dentre elas, o câncer. A estimativa é de que ocorra um aumento de 67% na incidência de câncer nesta população, na América do Norte, no período compreendido entre 2010 e 2030 (KLEPIN; RODIN; HURRIA, 2015).

Atualmente há uma escassez de profissionais de saúde especialistas na área de geriatria oncológica nos USA, fator que poderá impactar na qualidade do tratamento oncológico destes indivíduos. O *Institute of Medicine* – IOM (2008 citado por KLEPIN, 2015, p e544) afirma em seu relatório “Reestruturar a América para o Envelhecimento – Construindo Recursos Humanos para o Cuidado em Saúde”, que

"A força de trabalho de cuidados de saúde em geral, recebe muito pouca formação geriátrica e não está preparado para oferecer o melhor atendimento possível aos pacientes mais velhos... Para atender as necessidades de saúde da próxima geração de adultos mais velhos, a competência geriátrica de toda a força de trabalho precisa ser reforçada ... modelos inovadores precisam ser desenvolvidos e implementados."

Existe uma lacuna nos ensaios clínicos quando se trata de pacientes idosos, geralmente são subtratados, especialmente na área de oncologia, quando comparados aos pacientes mais jovens. Os registros de câncer revelam que o resultado do tratamento destes pacientes são inferiores aos demais (O'DONOVAN; MOHILE; LEECH, 2015). Vários fatores podem estar associados a estes resultados, incluindo o preconceito em termos de idade e pela decisão do próprio paciente que não deseja um tratamento agressivo que poderá afetar significativamente a sua qualidade de vida (O'DONOVAN; MOHILE; LEECH, 2015).

Do ponto de vista do cuidado a *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG), a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) orientam que a equipe realize uma Avaliação Geriátrica (AG) para todos os pacientes idosos em tratamento oncológico e, desta forma, possam individualizar o cuidado já que é esperado,

nestes indivíduos, mudanças fisiológicas e cognitivas que podem afetar significativamente o resultado do tratamento proposto (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015; O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016).

Apesar da sua importância esta nova ferramenta não está integrada nas atividades de rotinas dos serviços oncológicos na maioria dos países. Parte deste atraso deve-se a falta de consenso dos especialistas sobre a melhor abordagem da AG e como integrar os princípios da medicina geriátrica no resultado do cuidado de pacientes idosos em tratamento do câncer (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). Como não existem dados de evidência científica adequada para determinar a melhor prática clínica a ser adotada e nem sobre a eficácia desta abordagem, foi realizada uma pesquisa técnica para chegar a um consenso sobre os domínios da AG, através da aplicação do método DELPHI, processo estruturado que facilita a discussão de grupos, através de interações múltiplas, com objetivo de atingir um consenso e formular diretrizes sobre um determinado assunto (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015).

A AG é um “processo de diagnóstico interdisciplinar e multidimensional do idoso, focado na determinação de parâmetros médicos, psicológicos e funcional de forma a desenvolver um plano coordenado e integrado de tratamento em longo prazo” (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). É uma ferramenta que permite identificar a idade funcional do paciente, oportunizando a individualização do cuidado. Para tanto, é realizado a avaliação de domínios-chave preditivos de morbidade e risco de mortalidade incluindo: o estado funcional, comorbidades, cognição, estado psicológico, apoio social, estado nutricional e conciliação medicamentosa. Os resultados obtidos são aplicados na prática clínica para prever a expectativa de vida, o risco da quimioterapia nos idosos e identificar áreas de vulnerabilidade e, desta forma, orientar as intervenções necessárias (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015).

Na área de oncologia, a AG auxilia na previsão do tratamento relacionado com a toxicidade, adesão ao tratamento, qualidade de vida, capacidade de informar as decisões de tratamento estabelecidas pela equipe e sobrevida global (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). No Brasil, a realização da GA foi aprovada pela ANS em 2015, com vigência para janeiro de 2016, a aprovação da cobertura

para os portadores de planos de saúde complementar com diagnóstico de neoplasia maligna (BRASIL, 2015a).

#### 3.2.1.1.1 Domínios da Avaliação Geriátrica para pacientes idosos com câncer:

Estado Funcional: Considerado como o domínio mais importante por vários especialistas, à frente dos resultados de comorbidade e conhecimento (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). Baseia-se na avaliação da necessidade de assistência para manter a autonomia nas Atividades de Vida Diária (AVD) no domicílio (habilidades de auto cuidado como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferência e manter a continência) e na comunidade através das Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), ligadas a independência do paciente como realizar compras, transporte, preparar refeições, execução de tarefas domésticas, tomar medicamentos e o gerenciamento das finanças pessoais) (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015). A avaliação do risco de queda também faz parte deste domínio, a impossibilidade de sua execução reflete diretamente nas expectativas de vida global e exigência de recursos, quando envolve esta faixa etária da população (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015). Para os pacientes em atendimento oncológico a impossibilidade de realizar esses cuidados ocasiona um reflexo direto e imediato sobre o tratamento ou ainda, a própria doença ou o tipo de intervenção proposta podem se tornar mais um fator de risco (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015; O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015).

Comorbidade: A Avaliação da presença de comorbidades faz parte do planejamento do tratamento do câncer (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015; O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). Entre os idosos essa medida é ainda mais importante já que existe uma variabilidade muito significativa na prevalência de doenças nesta população ocorrendo diferenças significativas em indivíduos da mesma faixa etária, por exemplo. Também pode ser útil para propor uma adequação do tratamento oncológico ou para estabelecer o risco de morbidade e mortalidade (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015; MENESES *et al.*, 2015; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016).

Processo de aquisição do conhecimento - aspectos cognitivos: Está relacionado com inúmeros fatores como o pensamento, a linguagem, a percepção, a memória e o raciocínio, todos ligados ao desenvolvimento intelectual (KLEPIN;RODIN;HURRIA,

2015; O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). A disfunção cognitiva durante o tratamento com quimioterapia para o câncer pode estar presente em 20% destes pacientes. Se este fator estiver comprometido o paciente pode perder a capacidade de comunicação ou a tomada de decisão, além de estar mais sujeito a episódios de delírio e também, pela impossibilidade de seguir instruções relativas à autogestão de toxicidades (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015).

Estado nutricional: Sujeitos desnutridos apresentam maior risco de toxicidade pela quimioterapia. Os pacientes devem ser encaminhados para uma avaliação nutricional sempre que constatado um índice de massa corporal baixo (inferior a 22 Kg/m<sup>2</sup>) ou perda de peso não intencional superior a 5% (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015).

Apoio Social: Considerada uma parte crítica no tratamento do câncer uma vez que inclui a análise da disponibilidade de apoio emocional e apoio tangível (pessoa que possa acompanhá-lo na consulta, por exemplo). Em alguns casos o paciente exerce o papel de cuidador de outra pessoa e, neste caso, quem poderá fazê-lo já que o paciente está impossibilitado? (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015).

Polifarmácia: Apesar de ser considerado em alguns estudos, como um domínio de menor valor do que os demais, pesquisas apontam como uma causa significativa de eventos adversos a medicamentos, maiores taxas de admissão hospitalar, redução da qualidade de vida e aumento do risco de quedas (O'DONOVAN;MOHILE;LEECH, 2015). A média de medicamentos em pacientes idosos em tratamento do câncer é de cinco fármacos ou mais. Nestas situações, a avaliação da medicação e a reconciliação medicamentosa são fundamentais considerando que os fármacos são prescritos por diferentes especialistas, nos vários níveis de atenção à saúde, aumentando o risco de duplicidade terapêutica, erros de dosagem, medicamentos inadequados e toxicidade devido a eventos adversos ou interações (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015). Algumas pesquisas apontam que até 62% dos pacientes com câncer podem apresentar problemas potenciais relativos à farmacoterapia, classificados como risco moderado ou grave. Por outro lado, o risco de interação medicamentosa atinge 75% destes pacientes (KLEPIN;RODIN;HURRIA, 2015).

Avaliação Psicológica: Inclui uma análise dos estados de depressão, ansiedade e angústia. Estas situações podem passar despercebidas durante a realização do

cuidado, mas a aplicação de ferramentas simples pode ser muito útil e ajudar o paciente (KLEPIN; RODIN; HURRIA, 2015; O'DONOVAN; MOHILE; LEECH, 2015).

Para este grupo de pacientes outros instrumentos também são mencionados e alguns especialistas defendem sua aplicação nestes casos, dentre eles estão: as AIVD, o índice de comorbidades de Charlson (CCI), *G8 Geriatric Assessment Screening Tool*, estatus social, Atividade de Vida Diária (AVD), Mini-Exame do Estado mental (MMSE), *Timed Up and Go* (TUG), Mini-Avaliação Nutricional (MNA), Escala Avaliação Psicológica, Escala de Depressão Geriátrica (GDS). Tão importante quanto estes são os aspectos relativos à espiritualidade, sexualidade e qualidade de vida, avaliações que não devem ser esquecidas pelos profissionais da saúde (O'DONOVAN; MOHILE; LEECH, 2015).

### 3.3 ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

#### 3.3.1 Definição de adesão ao tratamento farmacológico

A adesão ao tratamento farmacológico tem sido motivo de estudo desde a década de 70. Neste período muitas definições foram propostas para o tema (COSTA *et al.*, 2015). Para Osterberg (2005) a adesão ou cumprimento ao regime medicamentoso é descrita como “à medida que os pacientes tomam os medicamentos prescritos por seus prestadores de cuidados de saúde”. Ainda, segundo o autor, o termo “cumprimento” indica que o paciente segue passivamente as ordens do médico e que o plano de cuidado não seria o resultado de uma aliança terapêutica ou de um compromisso estabelecido entre o paciente e o seu médico (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Atualmente, a definição de adesão mais aceita é a proposta pela OMS, em 2003, que descreve como sendo “a conformidade do paciente com a recomendação do fornecedor no que diz respeito ao calendário, a dosagem e a frequência da medicação tomada durante o período de tempo prescrito” (WHO, 2003). Outra definição proposta descreve como sendo “o grau em que está em conformidade com as recomendações do fornecedor (prescritor) sobre o tratamento do dia-a-dia no que diz respeito ao tempo, a dosagem e a frequência” (WHO, 2003; CRAMER *et al.*,

2008; BOSWORTH *et al.*, 2011; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; BARILLET *et al.*, 2015).

Na análise da adesão ao tratamento farmacológico, devemos considerar que outros conceitos como “persistência” e “cumprimento” tem influência direta nos resultados apresentados pelos pacientes. A persistência é descrita pela OMS (2003) como “a duração de tempo em que o paciente toma a medicação, desde o início até a descontinuação da terapia” (WHO, 2003; BARILLET *et al.*, 2015). Cramer (2008) define a persistência como sendo o ato de continuar o tratamento durante o tempo prescrito (CRAMER *et al.*, 2008). Para Ness *et al.* (2013) persistência é “a capacidade de uma pessoa para continuar a tomar a medicação prescrita durante o curso de uma doença crônica, inclusive recebendo e tendo recargas das prescrições iniciais, muitas vezes refletindo os aspectos de educação e treinamento” (NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013). Já o cumprimento para a OMS (2003) é quando o paciente segue passivamente as ordens do provedor enquanto que para Ness *et al.* (2013) é o “grau ou a extensão de conformidade com as recomendações do fornecedor, sobre o tratamento do dia-a-dia, com respeito ao momento, a dosagem e a frequência” (WHO, 2003; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013).

Cramer *et al.* (2008), após revisão da literatura publicada no período de 1966 a 2005, propõe definições distintas para os termos “cumprimento” e “persistência” da farmacoterapia. O “cumprimento” ou “*compliance*” esta relacionado com o percentual de doses tomadas como o prescrito, enquanto que a “persistência” está relacionada com os dias tomados da medicação, sem exceder diferenças permitidas (CRAMER *et al.*, 2008).

Um outro conceito que está diretamente relacionado à não adesão medicamentosa é o erro de medicação que, segundo o Conselho Nacional de Coordenação de Relato e Prevenção de Erros de Medicação (NCC MERP) é

“qualquer evento evitável, que pode causar ou levar ao uso inadequado da medicação ou dano ao paciente enquanto o medicamento está sob o controle do prestador de cuidados de saúde, o paciente ou o consumidor. Tais eventos podem estar relacionados com a prática profissional, produtos para a saúde, procedimentos ou sistemas, incluindo a prescrição; comunicações orais; rotulagem dos produtos, embalagem e nomenclatura; composição; distribuição; dispensação; administração; educação; monitoramento e uso” (GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

Os resultados de saúde podem ser otimizados quando ajudamos os pacientes a melhorar a adesão e a persistirem com o tratamento recomendado. Os autores salientam a necessidade e importância da participação do paciente e da implementação de métodos ativos de comunicação entre os diferentes atores deste processo (GOODIN *et al.*, 2011; ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; WONG *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; GOLDSTONE; SALDANA; WERREMEYER, 2015; JOHNSON, 2015).

### 3.3.2 O problema da falta de adesão ao tratamento farmacológico nas doenças crônicas

Em 2003 a OMS publicou um relatório denominado “*Adherence to Long-Term Therapies – Evidence for action*” cujo principal objetivo é o de melhorar as taxas mundiais de adesão às terapias farmacológicas, utilizadas no tratamento de condições crônicas de saúde. O público alvo desta publicação são os gestores de saúde, nos diversos níveis decisórios, cujas ações podem impactar nas políticas nacionais e locais, beneficiando pacientes, os sistemas de saúde e a própria sociedade (WHO, 2003).

A taxa de adesão é definida como sendo o percentual de doses prescritas e que foram realmente administradas pelo paciente ao longo de um determinado período de tempo (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Nos pacientes com doenças agudas elas são mais elevadas, quando comparadas com as obtidas nas condições crônicas. Mesmo nos ensaios clínicos, nos quais ocorre um controle e acompanhamento rigoroso dos pacientes, para os portadores de doenças crônicas, elas podem variar de 43-78% (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005) e não há consenso na literatura que determine os valores ideais. Há estudos que apontam valores aceitáveis para percentuais superiores a 80%, enquanto outros indicam a necessidade de atingirmos os valores de 95 a 100%, especialmente quando envolvem portadores de doenças graves (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

A fraca adesão ao tratamento de doenças crônicas é um problema mundial de magnitude impressionante; a média para a terapia de longo prazo para doenças crônicas em países desenvolvidos é de 50% (WHO, 2003; BARILLET *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2015). Nos países em desenvolvimento, as taxas são ainda mais

baixas e é inegável que muitos pacientes sentem dificuldade em seguir as recomendações do tratamento. O impacto da baixa adesão cresce à medida que a carga de doenças crônicas cresce mundialmente gerando problemas de saúde que resultam em aumento dos custos destes cuidados (WHO, 2003; COSTA *et al.*, 2015).

Nos USA, dos custos atribuídos aos internamentos hospitalares relacionados com a farmacoterapia, indicam que de 33-69% são em decorrência da má adesão, gerando um custo aproximado de US\$ 100 a 289 bilhões/ano (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; GOLDSTONE;SALDANA;WERREMEYER, 2015). Ainda em relação aos USA, o sistema de saúde estima um custo de US\$ 300 bilhões/ano, para tratar desta problemática ocasionado pelos pacientes portadores de doenças crônicas como, diabetes, hipertensão, doenças do coração, asma e HIV/AIDS. Por outro lado, foi identificado a ocorrência de redução dos custos em saúde na presença de uma melhora na adesão aos tratamentos farmacológicos propostos (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013). Pacientes participantes de estudos clínicos que não seguiram os regimes propostos (farmacológico ou placebo) apresentaram pior prognóstico do que aqueles que seguiram o regime proposto para seu grupo de alocação (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005).

Os estudos também apontam maior risco para os pacientes idosos em decorrência do número de doenças crônicas presentes, o número de medicamentos utilizados, caracterizando a polifarmácia e a ocorrência de multiplas prescrições para o mesmo medicamento. Há evidências na literatura indicando que esses fatores associados são indicativos significativos de não adesão ao tratamento (COSTA *et al.*, 2015).

Segundo esse mesmo autor, o controle das doenças crônicas necessita uma adaptação psicológica contínua bem como uma reorganização comportamental que podem influenciar, por sua vez, as indicações terapêuticas. Em contrapartida, a polifarmácia está associada ao risco de prescrição inadequada, a ocorrência de interação medicamentosa, a presença de prescrições em cascata e a ausência de reconciliação medicamentosa levando a um maior risco de reações adversas aos medicamentos contribuindo, desta forma, para agravar o quadro nesta população e causar a interrupção do tratamento (COSTA *et al.*, 2015).



### 3.3.3 O problema de falta de adesão ao tratamento oral no câncer

Apesar do grande número de pesquisas realizadas na área, não há uma medida “padrão ouro” para calcular o nível de adesão adequada e as técnicas propostas apresentam imperfeições (FONT *et al.*, 2012; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013). Usualmente, a literatura descreve em 80% o limite padrão aceitável para a adesão. Por outro lado, com a utilização dos AO-am é difícil aceitar uma variação tão significativa, pois pequenos desvios à adesão plena (100%) podem resultar em resistência ou falha no tratamento (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; TIPTON, 2015). Essa possibilidade precisa ser levada em consideração para os demais AO uma vez que, os tratamentos propostos são de longa duração e sua interrupção, mesmo que em baixo percentual, deve afetar a concentração plasmática do fármaco e, por conseguinte, a sua efetividade.

Entre as doenças oncológicas espera-se que a adesão ao tratamento farmacológico seja superior à taxa média encontrada nas doenças crônicas, em decorrência do risco percebido da própria condição de saúde, mas alguns estudos têm apresentado resultados conflitantes neste sentido (BARILLET *et al.*, 2015).

Em oncologia, a taxa de adesão aos medicamentos antineoplásicos orais alvo molecular (AO-am) foi avaliado em uma ampla gama de cânceres e apresentaram resultados significativos, variando de valores inferiores a 20% até 100% (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013). Assim como os pacientes portadores de doenças crônicas, no tratamento do câncer, é comum que ocorra perdas de doses do tratamento proposto e a taxa média de não adesão é de 20%, podendo chegar até a 84%(ELIASSON *et al.*, 2012)(ELIASSON *et al.*, 2012)(ELIASSON *et al.*, 2012). Amplitudes tão significativas podem estar relacionadas, em parte, com as definições e medições realizadas (ELIASSON *et al.*, 2012).

As consequências da não adesão do tratamento farmacológico no câncer, nos casos de subdosagem, estão relacionadas com o risco de progressão mais rápida da doença, morbidade e mortalidade. Por outro lado, os casos em que ocorre uma sobre dosagem no uso do fármaco estão relacionados à hospitalização e morte, em decorrência dos efeitos colaterais e toxicidade (ELIASSON *et al.*, 2012). Nos USA, a não adesão ao tratamento oral do câncer está relacionada com o aumento dos custos do tratamento e de saúde (ELIASSON *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática sobre a adesão com AO realizada por Barillet *et al.* (2015), foram analisados 48 estudos, publicados no período de janeiro de 1990 a abril de 2015, que identificaram taxas de adesão variando entre 38 a 97%. A maior parte destes trabalhos avaliou o uso de agentes hormonais utilizados como terapia adjuvante em câncer de mama, terapia-alvo molecular (AO-am) para o tratamento da LMC e a capecitabina (BARILLET *et al.*, 2015).

Dentre os obstáculos potenciais à adesão e a persistência aos AO estão: (1) Os Fatores Predisponentes incluem: as características dos pacientes, da doença ou de sua gravidade; (2) Os Fatores do Tratamento incluem: a complexidade do regime (interação com fármacos, alimentos e suplementos alimentares); os efeitos colaterais do regime; o cronograma de regime; o custo do medicamento; o custo de tratamento dos efeitos colaterais e o custo dos cuidados de acompanhamento e, finalmente (3) os Fatores ligados ao Sistema: a interação com o médico; a interação com a enfermeira e o farmacêutico; a facilidade de obtenção dos medicamentos e a satisfação com o atendimento (ELIASSON *et al.*, 2012; GEYNISMAN; WICKERSHAM, 2013; GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

Entre os obstáculos ligados aos pacientes estão descritas a existência de características que envolvem os seguintes aspectos: crenças em saúde; a qualidade de vida e o estado de saúde; a compreensão da doença e da terapia; o estado psicológico; o apoio social; o esquecimento e fatores ligados ao estilo de vida (ELIASSON *et al.*, 2012; GEYNISMAN; WICKERSHAM, 2013).

Para Neuss *et al.* (2013) a baixa adesão aos antineoplásicos orais podem ocorrer por diversas barreiras, entre elas: a) o manuseio destes medicamentos, incluindo a fase de armazenamento e descarte das sobras e dos vasilhames; b) a procedência dos medicamentos podem ocorrer de diferentes fornecedores, muitas vezes desconhecidos do médico e sem interface com a equipe de cuidado; c) o custo elevado do medicamento, o intervalo entre as datas de fornecimento, o ressarcimento de valores e outros custos associados podem ser superiores na terapia oral quando comparada a terapia endovenosa; d) o alto custo do medicamento associado a não cobertura pelos planos de saúde podem ser um fator de impedimento para sua prescrição; e) a baixa adesão a esta modalidade de tratamento pode ser influenciada pelo nível de educação em saúde do paciente, pelo gerenciamento dos sintomas e pelo nível de acompanhamento e sustentação do

cuidado fornecida pela equipe de saúde ao paciente (NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013).

### 3.3.4 Fatores que afetam a adesão ao tratamento farmacológico

Existem muitas barreiras que podem contribuir para uma má adesão ao tratamento farmacológico. A adesão ao tratamento e sua persistência é um fenômeno complexo, multifatorial, com consequências importantes para o resultado do tratamento e para a qualidade de vida (RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; BARILLET *et al.*, 2015). Segundo Osterberg (2005), existe uma interrelação de fatores que estão diretamente relacionados ao paciente, ao prescritor e ao próprio sistema de saúde (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005). No QUADRO 3 estão descritas as barreiras identificadas para cada um destes atores do processo.

<b>Barreiras para a adesão ao tratamento farmacológico</b>		
Paciente	Prescritores e Equipe de Saúde	Sistema de saúde
<p>Comunicação ineficaz entre paciente- médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente tem uma compreensão inadequada da doença;</li> <li>- Paciente tem um mau entendimento dos benefícios e riscos de tratamento;</li> <li>- Paciente tem um mau entendimento do uso correto do medicamento;</li> <li>- Médico prescreve regime excessivamente complexo.</li> </ul>	<p>Interação do médico com o sistema de saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta conhecimento dos custos dos medicamentos;</li> <li>- Falta de conhecimento sobre a cobertura dos planos de saúde para o tratamento proposto;</li> <li>- Baixo nível de satisfação no trabalho.</li> </ul>	<p>Interação do paciente com o sistema de saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O acesso deficiente ou consultas médicas não atendidas;</li> <li>- Atendimento de baixa qualidade pelos demais profissionais de saúde ou funcionários das clínicas;</li> <li>- Falta de acesso aos medicamentos;</li> <li>- Mudança de tratamento;</li> <li>- Incapacidade do paciente para acessar a farmácia;</li> <li>- Os altos custos da medicação.</li> </ul>

QUADRO 3 – BARREIRAS OU IMPEDIMENTOS QUE LEVAM A MÁ ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO RESULTANTE DAS INTERAÇÕES OCORRIDAS ENTRE PACIENTES, PRESCRITORES E SISTEMA DE SAÚDE.  
FONTE: Osterberg (2005).

Segundo a OMS (2003) a falta de adesão à farmacoterapia está relacionada a uma gama de situações distintas sendo afetada, simultaneamente, por múltiplos fatores, conforme descrito na FIGURA 3 (WHO, 2003).

A não adesão ao tratamento é resultante de uma vasta gama de fatores desde aqueles oriundos do próprio paciente e do seu contexto social, ligados ao tratamento e de diferentes fatores ligados ao sistema de saúde (WHO, 2003;

RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; COSTA *et al.*, 2015). Para a OMS cinco dimensões interferem na adesão ao tratamento farmacológico, descritas no QUADRO 04 (WHO, 2003; COSTA *et al.*, 2015).

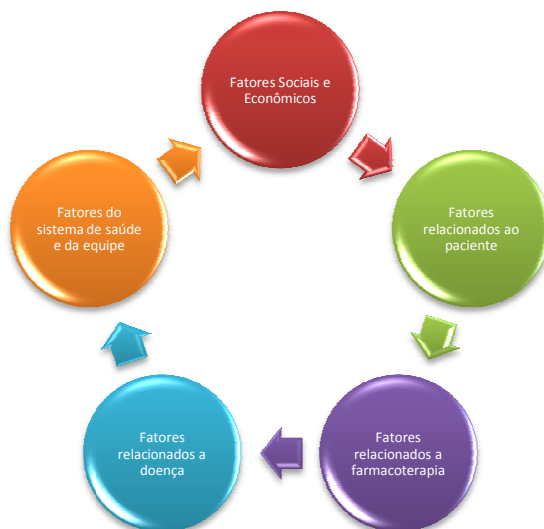


FIGURA 3 – AS CINCO DIMENSÕES RELACIONADAS A NÃO ADESÃO, SEGUNDO A OMS 2003.  
FONTE: OMS, 2003

No QUADRO 4 estão descritos os fatores que interferem na adesão ao tratamento farmacológico, classificados a partir das cinco dimensões propostas pela OMS e acrescida das informações descritas por Barillet *et. al*, 2015.

Tipo de Fator	Barreiras
Fatores sociais e econômicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As variáveis socioeconômicas.</li> <li>- Custo do tratamento.</li> </ul>
Relacionados ao sistema de saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características da prestação de cuidados em saúde, clareza e qualidade da comunicação, apoio social e psicológico.</li> <li>- Relação entre médico e equipe de saúde com o paciente.</li> <li>- Satisfação com o atendimento.</li> <li>- Acompanhamento do médico prescritor.</li> <li>- Diversos provedores do cuidado e da terapia.</li> <li>- Facilidade na obtenção dos fármacos.</li> </ul>
Relacionadas às condições da doença	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Características da doença.</li> <li>- Gravidade.</li> <li>- Crônica ou aguda.</li> <li>- Características da doença, sua gravidade ou de doença em potencial.</li> </ul>
Relacionadas ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A motivação para o autocuidado.</li> <li>- Características sociodemográficas.</li> <li>- Crenças em saúde.</li> <li>- Comprometimento cognitivo e fatores de esquecimento.</li> <li>- Estado psicológico.</li> <li>- Qualidade de vida e o estilo de vida.</li> </ul>

continua

conclusão

<b>Tipo de Fator</b>	<b>Barreiras</b>
Relacionadas ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Letramento em saúde.</li> <li>- Compreensão e opinião do paciente sobre a doença, a necessidade das terapias e expectativas do tratamento.</li> <li>- Suporte social.</li> </ul>
Relacionados ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilização de múltiplos medicamentos.</li> <li>- Complexidade do regime (risco interação com alimentos, outros medicamentos ou suplementos).</li> <li>- Ocorrência de reações adversas ou efeitos colaterais ao tratamento proposto.</li> <li>- Interferência do calendário de administração dos medicamentos e a ingesta alimentar.</li> <li>- Cronograma e duração do tratamento.</li> <li>- Custo para o manejo dos efeitos colaterais e dos cuidados de acompanhamento.</li> <li>- Em alguns países, o custo do tratamento.</li> </ul>

QUADRO 4 – DESCRIÇÃO DOS FATORES QUE INTERFEREM NA ADESÃO AO TRATAMENTO, CLASSIFICADOS EM CINCO DIMENSÕES A PARTIR DA PROPOSTA DA OMS.

FONTE: Adaptado de (WHO, 2003; BARILLET et al., 2015).

Essas ferramentas são amplamente aplicadas para avaliar o grau de adesão dos pacientes à farmacoterapia, mas não devemos esquecer que existem alguns preditores de baixa adesão que, quando identificados em um paciente, são indicativos da necessidade de intervenção por parte da equipe. Osterberg (2005) relaciona os principais preditores de baixa adesão, descritos no QUADRO 5, abaixo.

<b>PRINCIPAIS PREDITORES DE BAIXA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de problemas psicológicos, particularmente de depressão.</li> <li>- Presença de comprometimento cognitivo.</li> <li>- Tratamento de doença assintomática.</li> <li>- Inadequado follow-up ou ausência de um planejamento de alta orientada.</li> <li>- Os efeitos colaterais da medicação.</li> <li>- Paciente não reconhece os benefícios do tratamento.</li> <li>- Entendimento inadequado do paciente sobre a doença.</li> <li>- Relacionamento médico-paciente deficiente.</li> <li>- Presença de barreiras em relação ao cuidado ou ao medicamentos.</li> <li>- Não comparecimento às consultas agendadas sem justificativa.</li> <li>- Complexidade do tratamento.</li> <li>- Custo da medicação, co-pagamento, ou ambos.</li> </ul>

QUADRO 5 - PREDITORES DE BAIXA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO  
Fonte: Osterberg (2005).

### 3.3.5 Métodos para quantificar a adesão ao tratamento farmacológico

Segundo Osterberg (2005) , os métodos para medir a adesão ao tratamento podem ser classificados em diretos e indiretos. Cada um deles apresenta vantagens

e desvantagens. No QUADRO 6 estão descritos os métodos, suas vantagens e desvantagens (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005).

Tipo de Teste	Vantagens	Desvantagens
<b>Métodos diretos</b>		
Tratamento diretamente supervisionado	Mais preciso	- Os pacientes podem esconder pílulas na boca e, em seguida, descartá-las - Impraticável para uso rotineiro
A medição do nível sérico dos medicamentos ou seus metabólitos	Objetivo	- Variações no metabolismo e "adesão do jaleco branco" pode dar uma falsa impressão de adesão; - Método caro.
Medição do marcador biológico no sangue	Objetivo; em ensaios clínicos, pode também ser usado para medir o placebo	- Requer ensaios quantitativos caros e coleta de fluidos corporais
<b>Métodos indiretos</b>		
Os questionários dos pacientes, auto-relatos de pacientes ou seu cuidador	Simple; barato; objetivo; o método mais útil no contexto clínico	- Suscetíveis a erro com o aumento do tempo entre as visitas - Os resultados são facilmente distorcidos pelo paciente
Contagem de comprimidos	Objetivos, quantificáveis e fácil de realizar	- Dados facilmente alterada pelo paciente (Por exemplo, comprimido descartados)
Taxas de renovação de receitas	Objetivo; fácil obter dados	- A recarga da prescrição não é equivalente à ingestão de medicamentos - Requer um sistema de farmácia determinado
Avaliação da resposta clínica do paciente	Simple; geralmente fáceis de realizar	- Outros fatores além da adesão à medicação podem afectar a resposta clínica
Dosador eletrônico	Preciso; os resultados são facilmente quantificados. Rastreia os padrões de tomar medicação	- Caro - Requer visitas de retorno e download de dados dos frascos do medicamento
Medição de marcadores fisiológicos (por exemplo, a frequência cardíaca em doentes em uso de beta-bloqueadores)	Muitas vezes, fácil de executar	Marcador podem estar ausentes por outros motivos (Por exemplo, metabolismo aumentado, má absorção, a falta de resposta)
Diários dos pacientes	Ajudar a corrigir a má retirada	Facilmente alterado pelo paciente

QUADRO 6 - DESCRITIVO DOS TIPOS DE TESTES APLICADOS PARA AVALIAR A ADESAO  
Fonte: Modificado de Osterberg (2005) e Barillet (2015).

Técnicas para medir a adesão e a persistência incluem o auto-relato, contagem de comprimidos, sistema de monitoramento microeletrônico (MEMS), análise de banco de dados da prescrição, bem como a monitorização plasmática para identificar os níveis séricos do fármaco (RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009). Existem várias escalas propostas para avaliar a adesão à farmacoterapia, dentre

elas podemos citar: MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*), MARS (*Medication Adherence Rating Scale*), SEAMS (*Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale*) e o BMQ (*Brief Medication Questionnaire*) que mede as crenças e o comportamento dos pacientes frente a adesão (LAVSA;HOLZWORTH;ANSANI, 2011).

No Brasil, em 2008, Marques publicou uma proposta de Instrumento, validado para avaliar a adesão à farmacoterapia em pacientes oncológicos, na cidade de São Paulo (MARQUES, 2006; MARQUES;PIERIN, 2008).

Em 2008, Kripalani publicou uma proposta de avaliação da adesão através da aplicação do instrumento denominado ARMS (*Adherence to Refills and Medications Scale*) cujo objetivo é avaliar o nível de influência das preocupações com o tratamento e da reposição dos medicamentos em relação a adesão (KRIPALANI *et al.*, 2009) e Salgado, em 2013, publicou a adaptação do BMQ para a língua portuguesa (SALGADO *et al.*, 2013) que avalia a opinião do paciente sobre os medicamentos que lhe foram receitados.

Apesar das diferentes propostas disponíveis para a avaliação, os métodos para quantificar a adesão são imperfeitos e não há consenso para uma medida “padrão ouro” de adesão (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013).

### 3.3.6 Intervenções para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico

Existem muitas estratégias descritas na literatura para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico. Para Osterberg (2005), precisamos estar atentos aos seguintes detalhes, descritos no QUADRO 7 abaixo:

<b>Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificar a baixa adesão <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olhe para os marcadores de não adesão: compromissos perdidos, a falta de resposta à medicação, perda de recargas;</li> <li>- Pergunte sobre barreiras à adesão sem gerar conflitos, mantendo um diálogo aberto.</li> </ul> </li> <li>2. Enfatizar o valor do regime proposto e os efeitos da boa adesão ampliando a educação do paciente para melhorar a adesão a cada visita.</li> <li>3. Estimular atitudes no paciente que reforcem sua capacidade de seguir o tratamento e, se necessário, fornecer suporte para promover a adesão.</li> <li>4. Fornecer instruções simples e claras, simplificando o regime tanto quanto possível.</li> <li>5. Fornecer documentação sobre o tratamento, seus efeitos, possíveis riscos associados ao uso e instrumentos para registro e controle do uso.</li> <li>6. Incentivar a utilização de ferramentas para facilitar a tomada da medicação.</li> <li>7. Ouvir o paciente e personalizar o regime em acordo com os desejos do paciente.</li> </ol>

continua

conclusão

<b>Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento farmacológico</b>
8. Obter a ajuda de membros da família, amigos, grupos de apoio, serviços comunitários, quando necessário.
9. Reforçar o comportamento desejável e os resultados esperados, quando for o caso.
10. Considere quais medicamentos podem ter suas tomadas mais flexível, quando a aderência parece improvável (Medicamentos com meias-vidas longas, com liberação prolongada, medicamentos transdérmicos).
11. Envolver médicos, enfermeiros, farmacêuticos e familiares apoiando uma abordagem multidisciplinar do cuidado.
12. Facilitar o acesso aos programas assistenciais e benefícios disponíveis.
13. Certificar-se que as recargas sejam ordenadas no tempo e intervir quando necessário.
14. Estimular o uso de ferramentas para avaliar a adesão (telefonemas, webmail, visitas domiciliares, encorajar uso de dispositivos como caixas comprimidos, alarmes, calendários ou registros diários).

QUADRO 7 - ESTRATÉGIAS QUE DEVEM SER IMPLEMENTADAS PARA FACILITAR A ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

FONTE: Modificado de Osterberg (2005), Geynisman, Wickersham (2013)

Em uma revisão da literatura, Costa *et al.* em 2015, avaliaram as ferramentas de intervenção mais utilizadas na prática clínica para melhorar a adesão a farmacoterapia, seus resultados e as melhorias ocorridas. Dentre elas estão: (1) Intervenções comportamentais, (2) Intervenções educativas, (3) Intervenções de cuidados integrados, (4) Intervenções de autogestão, (5) Intervenções de comunicação de risco e (6) Acondicionamento e lembretes diários (COSTA *et al.*, 2015).

Para Geynisman (2013) as intervenções sugeridas para melhorar a adesão e a persistência incluem: (1) Identificar o grau de adesão utilizando: a) ferramentas de avaliação; b) perguntar sobre as barreiras; c) manter um diálogo aberto, não-confrontacional; (2) ampliar a educação do paciente em cada visita: a) fornecer material educativo sobre os efeitos colaterais; b) consultar o apoio de grupos, sites e organizações de doenças específicas; (3) envolver os médicos, enfermeiros, farmacêuticos e familiares: a) utilizar a abordagem multidisciplinar, onde o paciente tem uma "equipe" de cuidado; (4) custos de acesso aos medicamentos: utilizar os programas de assistência disponíveis; auxiliar o paciente nas solicitações dos benefícios necessários; (5) Assegurar a reposição das doses em intervalos corretos; (6) Disponibilizar serviço de controle telefônico no domicílio: avaliar a adesão; identificar efeitos colaterais ou outras barreiras à adesão; (7) Incentivar o uso de ferramentas para auxiliar na adesão: caixas separadoras de comprimido; uso de alarmes; uso de calendários; formulários com a definição da rotina diária (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013).



Por outro lado, o Colégio Americano de Medicina Preventiva (ACPM) sugere a realização de intervenção através da aplicação do método “*SIMPLE*” sendo: “S” de Simplificar o regime, “I” de transmitir conhecimentos, “M” de Modificar crenças e comportamentos do paciente, “P” de Fornecer comunicação e confiança, “L” de Deixar o preconceito e do “E” de Avaliar a aderência (ACPM, 2011).

A comunicação parece ser o ponto chave no processo de adesão. Segundo Eliasson (2012), em uma meta-análise que avaliou 106 estudos transversais e 21 intervenções, identificou que 19% dos pacientes foram mais aderentes quando a comunicação entre os diferentes atores deste processo fluiu de forma adequada, isto é, quando a equipe possibilitou que o paciente participasse, de forma ativa, na tomada de decisão sobre a farmacoterapia (ELIASSON *et al.*, 2012).

Nas instituições de saúde, os desafios para os profissionais é o de oferecer o conhecimento necessário e estabelecer práticas de cuidado que permitam apoiar o paciente para utilizar os medicamentos de acordo com o regime proposto pelo médico. Já no tratamento ambulatorial, ao contrário, o desafio é fazer com que o paciente incorpore o regime de tratamento à rotina do dia-a-dia, assumindo a responsabilidade de gerenciar todos os aspectos de regime prescrito (ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

### 3.4 A CONTRIBUIÇÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO COM ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

O medicamento faz parte das atividades humanas há milênios. A farmácia, por sua vez, tem suas origens ligadas ao desenvolvimento cultural da sociedade ocupando, atualmente, um papel relevante nos sistemas de saúde e no cuidado do indivíduo.

Ao longo de milênios, o papel do farmacêutico sofreu adaptações ao ambiente influenciado pelas religiões, ciências, tecnologias e pelas organizações sociais (NOVAES; LOLAS; QUEZADA, 2009).

Historicamente, a profissão farmacêutica tem se dedicado à busca de medicamentos mais eficazes e seguros, contando com os avanços da ciência e da tecnologia assim como, dos recursos econômicos para sua fabricação e consumo. Desta forma, podemos dizer que os aspectos científicos associados às questões

éticas, morais, filosóficas e religiosas contribuíram para o desenvolvimento da farmácia e dos medicamentos (NOVAES;LOLAS;QUEZADA, 2009).

Ao observarmos a história da humanidade, podemos identificar o uso de matérias primas oriundas de animais, vegetais e minerais pelos povos primitivos do período Paleolítico. O uso de medicamento é descrito em todas as civilizações, passando pela Mesopotâmia, Egito, China, Grécia, Roma, Povos Árabes, pela Europa Ocidental, durante a Idade Média até o ano de 1241 quando, é promulgada a Carta Magna da Farmácia, pelo então imperador do Sacro Império Romano Germânico, Federico II de Hohenstaufen. Este documento separa oficialmente a medicina e a farmácia. Nele, são descritas as primeiras normas deontológicas para a profissão e pontua, para o ocidente, o início da preocupação com o paciente, definindo fatores são válidos até os dias atuais. São eles:

- 1- Separar a prática médica da farmácia;
- 2- Estabelecer um monitoramento formal da prática farmacêutica;
- 3- Obrigar, sob juramento, que as preparações fossem realizadas de forma confiável, segundo os procedimentos mais avançados;
- 4- Limitar o número de farmácias e,
- 5- Fixar oficialmente o preço dos medicamentos.

Ao longo das décadas a farmácia evoluiu para uma profissão especializada, cujo objetivo é a provisão de medicamentos e, para tanto, podemos distinguir três funções específicas: a primeira relacionada com os processos de obtenção até a dispensação destes produtos; a segunda relacionada com a área de fabricação e comercialização dos medicamentos e a terceira, como sendo a área de pesquisa propriamente dita, destinada ao desenvolvimento de novos e melhores medicamentos (NOVAES;LOLAS;QUEZADA, 2009).

Nos USA, no período compreendido entre 1860 e 1990, a profissão farmacêutica passou de uma prática orientada para a fabricação, composição e distribuição para ocupar um papel mais clínico, voltado ao cuidado do paciente culminando, na década de 90, com a formalização da Atenção Farmacêutica (HOLLAND;NIMMO, 1999). Holland (1999) estabeleceu uma linha do tempo para demonstrar as profundas mudanças ocorridas na profissão farmacêutica neste período. As diferentes fases estão descritas a seguir:

Primeira fase: Compreende o período de 1860 e está relacionado com a época dos boticários, período responsável pela criação de inúmeras patentes, fabricação e comercialização nos próprios dispensários. Nesta fase o farmacêutico realizava a orientação e o aconselhamento sobre o produto e sua utilização diretamente ao paciente apresentando, desta forma, um valor social bem definido.

Segunda fase: Ocorrida a partir de 1870, está relacionada à produção em massa através da fabricação, em grande escala, pela indústria farmacêutica. A farmácia continuou a prestar orientações sobre o uso e manteve o valor social do seu trabalho.

Terceira fase: Focada na década de 1950, período em que houve uma divisão em termos de atividades de acordo com a prática adotada. A maior mudança ocorreu para os farmacêuticos da comunidade, pois a legislação limitava o papel de prescritor e a realização de aconselhamento aos pacientes. Neste momento surge a farmácia comercial cujo principal função muda de um profissional de saúde para um profissional ligado ao comércio de medicamentos, através da distribuição de produtos fabricados pela indústria. Por outro lado, nos hospitais americanos, o farmacêutico assumiu um papel de apoio na administração dos medicamentos. Neste ambiente, o farmacêutico desenvolvia atividades diárias relacionadas à distribuição, gestão, composição de grandes volumes, ensino nas enfermarias e participação nos comitês de farmácia e terapêutica. Independentemente da localização, o foco da atividade passou a ser o produto e não mais o paciente.

Quarta fase: Ocorrida a partir de meados de 1960, quando os farmacêuticos comunitários retomaram as atividades de orientação e aconselhamento aos pacientes e os farmacêuticos hospitalares iniciaram o desenvolvimento da farmácia clínica. Neste período o valor social do farmacêutico permaneceu baixo na área da farmácia comunitária, diferentemente do observado na área hospitalar, onde o profissional desempenhava um papel importante, junto à equipe assistencial, na promoção do uso racional de medicamentos.

Quinta fase: Efetivada a partir de meados de 1990, quando as ações dos farmacêuticos hospitalares e comunitários ficam mescladas. Na área hospitalar o farmacêutico continua desempenhando seu papel em todas as áreas da assistência e na comunidade, o farmacêutico desempenha as atividades de clínica através do manejo da doença. Neste novo contexto os conhecimentos, habilidade e atitudes do

profissional permanecem com o olhar na farmácia clínica sendo que, as orientações das atividades e dos valores profissionais mudaram (HOLLAND;NIMMO, 1999).

As transformações e adoção de caminhos diversos de atividades pelo profissional farmacêutico ocorrerem como consequência e, principalmente, pela influência do contexto socioeconômico de cada período.

Quando, em 1990, Hepler e Strand, definem a atenção farmacêutica como sendo:

“a Atenção Farmacêutica é a provisão responsável do tratamento farmacológico com a finalidade de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente” (HEPLER;STRAND, 1990).

Estabelecem um novo modelo de prática, em que o profissional deve assumir responsabilidades junto ao paciente. Nesta nova modalidade de atividade, alguns profissionais deveriam realizar apenas uma mudança de atitude enquanto, para outros, foi necessário uma ampliação dos conhecimentos e das habilidades (HOLLAND;NIMMO, 1999).

Para a *American Pharmacists Association* (2008) a implantação do método de “Gestão da Terapia Medicamentosa” (MTM) é uma prática que permite a aproximação do farmacêutico ao usuário do medicamento e, ao mesmo tempo, integra o profissional aos demais membros da equipe. Neste modelo de assistência, o farmacêutico integra a equipe multiprofissional na busca de melhores resultados clínicos, econômicos e humanísticos relacionados com o uso da farmacoterapia, permitindo, por outro lado, que os pacientes e seus cuidadores sejam ativamente envolvidos no cuidado (APHA, 2008).

A Gestão da Terapia Medicamentosa, modelo de serviço que está centrado no paciente, compreende cinco elementos distintos, a saber:

Revisão da terapia farmacológica (MTR): tem por objetivo realizar a coleta de informações do paciente, avaliar a terapia proposta e identificar problemas reais ou potenciais da farmacoterapia. O farmacêutico deve elaborar uma lista de prioridades e um plano de cuidado para resolvê-las. A elaboração do MTR possibilita ao paciente um melhor conhecimento dos fármacos utilizados, identificando e resolvendo preocupações e problemas relacionados à sua utilização bem como, capacitá-los para a autogestão do cuidado (APHA, 2008).

Registro da farmacoterapia do paciente (PMR): o registro deve conter os medicamentos prescritos, a automedicação, os produtos homeopáticos e fitoterápicos, os remédios caseiros e suplementos dietéticos. Devemos orientar que o paciente esteja de posse do PMR nas consultas e que o mesmo deve ser atualizado constantemente para assegurar um registro atual e preciso (APHA, 2008).

A literatura indica que pacientes portadores de doenças crônicas que apresentam valores de MPR  $\geq 80$  são considerados aderentes. Para os pacientes oncológicos, em decorrência do risco de progressão e sobrevida, há indicativo na literatura de ser considerado o valor de MPR  $\geq 90$  (BARILLET *et al.*, 2015).

Plano de ação relacionado com a farmacoterapia do paciente (MAP): precisa atender as necessidades do paciente relacionadas à autogestão do cuidado com a farmacoterapia. A associação da educação em saúde, juntamente com o MAP, devem permitir ao paciente atingir metas específicas em saúde e, ao mesmo tempo, acompanhar a evolução do cuidado e os progressos alcançados (APHA, 2008).

Intervenção e/ou encaminhamento: sempre que necessário o farmacêutico deve intervir para solucionar um problema da farmacoterapia. Para tanto, poderá atuar diretamente com o paciente ou realizar encaminhamentos para o médico responsável ou especialista e aos demais profissionais de saúde, de acordo com a demanda apresentada. É importante reforçar que a resolução de problemas com a farmacoterapia envolve um trabalho multidisciplinar e que a comunicação é a chave para atingir os resultados esperados (APHA, 2008).

Documentação e acompanhamento: cada paciente deve dispor de documentação consistente que permita avaliar o histórico do cuidado ao longo do tempo, identificando as necessidades, os problemas detectados, as medidas adotadas e os progressos atingidos. Também servem de registro para demonstração e comprovação de execução da atividade e a cobrança de honorários (APHA, 2008).

Neste contexto, é importante entender que o medicamento é um bem social e cabe aos profissionais assegurar que a população tenha acesso a medicamentos eficazes, seguros e de qualidade, independentemente de ser visto como um direito ou uma mercadoria. Milhões de pessoas em todo o mundo morrem em decorrência da impossibilidade de acesso a terapia farmacológica devido aos custos destes produtos enquanto que, nos países desenvolvidos, o acesso está diretamente relacionado ao custo, neste momento em que as terapias farmacológicas estão cada

dia mais complexas e específicas em suas ações (NOVAES;LOLAS;QUEZADA, 2009).

O acesso ao medicamento por si só não é suficiente e nem assegura o melhor cuidado. Um exemplo típico desta situação ocorre nos USA onde, apesar do acesso, os problemas relacionados à farmacoterapia são descritos como um caso de saúde pública. As estimativas de eventos adversos, naquele país, apontam para mais de 1,5 milhão de eventos evitáveis a cada ano, sobrecarregando o sistema de saúde, gerando um custo de US \$ 177 bilhões/ano relacionados com a morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos (APHA, 2008).

No Brasil, uma revisão sistemática publicada em 2014, indicou que a prevalência de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) em adultos e idosos varia de 15,6% a 34,1% e a prevalência de Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM), atendidos nos serviços de emergência, variou de 31,6% a 38,2%. Em relação à presença de RAM o estudo indicou a ocorrência em 52% dos adultos e idosos hospitalizados no país e que, 49,7% dos pacientes sofreram danos em decorrência de Interações Medicamentosas (IM) (SOUZA *et al.*, 2014).

## **4. MÉTODO**

### **4.1 DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo transversal prospectivo, descritivo, exploratório para avaliar o nível de adesão aos medicamentos antineoplásicos de uso oral, prescritos no Ambulatório de Oncologia e Hematologia (SAM-16) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR) e identificar oportunidades de melhoria. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital em 19 de novembro de 2013 com o N°. CAAE 23362213.7.0000.0096 (Anexo 2).

### **4.2 CARACTERIZAÇÃO DO SAM-16 DO CHC/UFPR**

O SAM-16 está localizado no quarto andar do Anexo H e o agendamento dos pacientes ocorre de acordo com a rotina do serviço. No CHC-UFPR os pacientes adultos portadores de neoplasias malignas em seguimento ambulatorial, para tratamento com antineoplásicos de uso endovenoso ou oral ou ainda, em cuidados paliativos, a exceção das LMC e dos pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea (TMO), são atendidos pela equipe deste Serviço, de segunda à sexta-feira, no horário das 07:00 às 19:00 horas.

O agendamento das consultas e dos procedimentos ocorre no turno da manhã ou da tarde, de acordo com a disponibilidade na agenda de atendimento da equipe médica ou de enfermagem e de acordo com a fase e o tipo de atendimento a ser realizado.

O Serviço dispõe de uma equipe multidisciplinar composta por médicos oncologistas, hematologistas, enfermeiros, assistentes sociais, técnicos de enfermagem, profissionais da área administrativa e voluntários. Até a finalização deste estudo o farmacêutico clínico não fazia parte da rotina de cuidado, havendo somente a participação indireta dos farmacêuticos, responsáveis pelo preparo das doses unitárias dos antineoplásicos de uso endovenoso e pela Farmácia Ambulatorial de Programas Especiais do CHC/UFPR (FAPE), alocados em ambientes distintos junto ao Serviço de Farmácia Hospitalar (Sefarh).

### 4.3 SELEÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA A PESQUISA

Para realizar essa pesquisa foram selecionados cinco medicamentos antineoplásicos de uso oral, padronizados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHC/UFPR e utilizados de rotina para o tratamento dos pacientes portadores de neoplasias malignas atendidos no SAM-16, a saber: Anastrozol 1 mg, Capecitabina 500 mg, Flutamida 250mg, Hidroxiuréia 500 mg e Tamoxifeno 20 mg. Esses fármacos são disponibilizados gratuitamente pela FAPE, aos pacientes em seguimento oncológico, mediante prescrição médica e emissão da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade para Oncologia (APAC-Oncologia), de acordo com as normas e orientações estabelecidas pelo Ministério da Saúde e pelo INCA, disponível em sua 19ª edição, publicada em janeiro de 2015 (BRASIL, 2015b).

### 4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram incluídos 222 pacientes e a distribuição da amostra, em relação aos medicamentos avaliados, ficou assim distribuída: 38 inibidores da aromatase sendo 37 em uso de Anastrozol 1 mg e 1 em uso de Letrozol 2,5mg, 23 com Capecitabina 500 mg, 23 com Flutamida 250mg, 37 com Hidroxiuréia 500 mg e 101 com o Tamoxifeno 20 mg, descritos no QUADRO 8, abaixo.

<b>Período de realização do estudo</b> <b>10/2013 a 03/2015</b>			
<b>Medicamento estudo</b>	<b>Pacientes aptos para inclusão</b>	<b>Pacientes incluídos no estudo</b>	<b>% inclusão</b>
<b>Inibidores da Aromatase</b>	52	38	73
<b>Capecitabina</b>	32	23	72
<b>Flutamida</b>	33	23	70
<b>Hidroxiuréia</b>	71	37	52
<b>Tamoxifeno</b>	174	101	58

QUADRO 8 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA EM RELAÇÃO AOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO, DE ACORDO COM O MEDICAMENTO EM USO NA DATA DA ENTREVISTA  
 FONTE: O autor (2016).



Os demais pacientes não foram incluídos por indisponibilidade de tempo do farmacêutico, que não permaneceu no SAM-16 diariamente e nos dias em que frequentou o local não o fez em tempo integral em decorrência de outras atividades que necessitavam ser realizadas.

Em relação à participação no estudo não houve recusa, por parte dos pacientes ou cuidadores, em participar da presente pesquisa.

#### 4.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES E PLANEJAMENTO DAS ENTREVISTAS

Os pacientes foram selecionados dentre aqueles atendidos no SAM-16, que atendessem os critérios de inclusão e que estivessem em uso de um dos medicamentos do estudo. Para identificar os sujeitos da pesquisa foram emitidos relatórios do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), de um determinado período de tempo, para cada um dos cinco fármacos avaliados. Em seguida, ainda no SIH, foi realizada a emissão de um segundo relatório que permitia identificar além do medicamento utilizado, o tempo de uso, a dose e o intervalo ocorrido entre as datas de dispensação.

De posse destes dados a pesquisadora principal planejava a data da entrevista. Para tanto, emitia relatórios com a relação de pacientes agendados para o SAM-16 nos dias em que teria disponibilidade de realizar as entrevistas. Também era possível executar a busca individual por paciente.

Foi prevista a realização de uma única entrevista para diagnosticar a adesão ao tratamento farmacológico para o cuidado do câncer, a ser realizada com o paciente ou, em caso de impossibilidade deste, com o seu cuidador principal. Para os pacientes que apresentassem problemas significativos de adesão ao antineoplásico, foi planejado a realização de mais quatro encontros, para aqueles que concordassem em participar de entrevistas posteriores de acompanhamento. A expectativa inicial era de realizar o acompanhamento de 10 a 30% da amostra total. Não foi possível realizar encontros posteriores com os pacientes que apresentaram dificuldades na adesão aos AO por problemas de logística do farmacêutico ou do paciente que, muitas vezes, não desejam discutir esse assunto.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo no momento em que compareceram ao SAM-16 para uma consulta médica, uma sessão de quimioterapia

endovenosa ou para assinar a folha de controle de emissão da APAC, documento necessário para a dispensação do medicamento em uso.

As entrevistas foram realizadas em um dos ambientes do SAM-16, a exceção de uma paciente que foi atendida na ante-sala do Ambulatório de Coagulação do CHC; os encontros não foram gravados pois as perguntas eram fechadas; aqueles que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 3).

Para identificar o dia e horário em que o paciente compareceu no SAM-16 foram emitidos relatórios mensais, através do Sistema de Informação Hospitalar – SIH, indicando o dia e horário agendado para consulta, retorno ou exame do paciente. Nos finais de semana e feriados não há atendimento no SAM-16 e nem na FAPE não ocorrendo, desta forma, a emissão da APAC e nem a dispensação de medicamentos de uso oral.

Os pacientes foram inquiridos sobre a ausência nas consultas agendadas com os oncologistas do SAM-16. Os pacientes que, em caso de esquecimento ou outro problema qualquer, faltaram no dia agendado, mas solicitaram o reagendamento para uma ou duas semanas após a data original, foram considerados como não faltantes. Os pacientes que não compareceram e somente solicitaram o reagendamento após o período de quinze dias, foram considerados como ausentes. Essas informações foram prestadas pelo próprio paciente no momento da entrevista.

Durante todo o estudo a pesquisadora principal realizou a avaliação das intercorrências identificadas relacionadas à adesão ao tratamento oral do câncer, discutiu o caso com a equipe e foi definido o melhor encaminhamento para cada situação identificada. As intervenções realizadas não serão discutidas pois não fazem parte dos objetivos do presente trabalho, sendo apenas identificadas oportunidades de atuação.

Ao final do projeto foram incluídos 222 pacientes e a pesquisa foi desenvolvida em três etapas distintas, descritas a seguir:

**Primeira etapa:** Nos meses de outubro a dezembro de 2013 foi realizada a identificação da rotina de trabalho das equipes, a sistemática de agendamento das consultas, procedimentos e atendimentos em geral e conhecer como localizar os dados e informações destes pacientes no SIH, gerados pela equipe.

Concomitantemente, foi desenvolvido o “Formulário para identificação do paciente” e realizada uma etapa piloto com oito pacientes, com objetivo de melhorar a clareza das perguntas propostas. O formulário que continha 30 questões fechadas, foi respondido pelos pacientes ou cuidador direto, com objetivo de coletar as variáveis sociodemográficas, questões relacionadas ao SUS, ao diagnóstico e ao tratamento (Apêndice 1). Ainda nesta fase, foi realizado a elaboração do projeto de pesquisa que foi enviado ao CEP do CHC/UFPR para apreciação.

**Segunda etapa:** Após a aprovação do projeto pelo CEP do CHC/UFPR, em dezembro de 2013, foi possível iniciar a etapa de entrevistas propriamente dita, realizadas face-a-face, com duração de 30 minutos a uma hora, de acordo com as demandas dos pacientes. Esta nova fase foi executada durante os meses de janeiro a março de 2014 e foram incluídos 55 pacientes que, somados aos oito da primeira etapa - piloto, totalizaram 63 pacientes. Este número totalizou 42% da amostra proposta na pesquisa enviada e aprovada pelo CEP.

Nos meses de abril e maio de 2014 foi realizada a tabulação parcial dos dados coletados, bem como a atualização das informações para atender os requisitos de submissão do projeto junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR. Em julho de 2014 a pesquisa foi aprovada, a nível de mestrado, para o biênio 07/2014 a 07/2016.

**Terceira etapa:** Foi desenvolvida a partir de julho de 2014. Ao final da pesquisa foram incluídos 222 sujeitos na pesquisa. Nesta fase também foram realizadas as atividades de confirmação, complementação, atualização e tabulação total dos dados coletados. A partir de janeiro de 2016 foram realizadas a atualização da pesquisa bibliográfica, a análise estatística, a elaboração da dissertação e do artigo para submissão.

#### 4.5.1 Critérios de inclusão dos pacientes no estudo

- Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de câncer;
- Estar em tratamento do câncer com medicamento administrado pela via oral, a pelo menos um mês;

- Ser capaz de compreender, verbalizar e responder às questões (ou dispor de um cuidador que possa responder as informações solicitadas);
- Pacientes que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE;

#### 4.5.2 Critérios de exclusão dos pacientes no estudo

- Gestantes;
- Pacientes atendidos no SAM-16 que não faziam uso de medicamento antineoplásico de uso oral, avaliados no presente trabalho.

#### 4.5.3 Instrumentos aplicados

Para a realização da presente pesquisa foram aplicados três instrumentos validados e que estão disponíveis na literatura para medir a adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico, a saber:

##### INSTRUMENTO 1 - ARMS (*Adherence to Refills and Medication Scale*):

Proposto por Kripalani *et al.* (2009), tem como objetivo avaliar a adesão à terapia medicamentosa em pacientes com condições crônicas de saúde. São avaliadas questões relativas à preocupação do paciente em comprar seus medicamentos, em retirá-los nos serviços de saúde (“*refill*”) e quanto ao esquecimento em tomá-los (“*taking*”). A melhor adesão ao tratamento é apresentada pelos pacientes que na soma final pontuam doze enquanto que, a pior adesão ocorre para aqueles que pontuam quarenta e oito.

As respostas são fornecidas em escala tipo Likert, distribuídas em quatro níveis: nunca, às vezes, quase sempre, sempre, às quais foram atribuídos valores de 1, 2, 3, 4, respectivamente. Para a questão 12 os valores são invertidos: 4,3, 2, 1. O resultado final é obtido através da soma dos valores das respostas. A pontuação mínima será de 12 e a máxima de 48 pontos. O grau de dificuldade na adesão ao tratamento foi atribuído de acordo com seguinte escala:

12 pontos: paciente aderente ao tratamento

24 pontos: paciente com dificuldade em aderir ao tratamento

48 pontos: paciente não aderente ao tratamento

INSTRUMENTO 2 - BMQ (*Beliefs About Medications*): Validado para a língua portuguesa por Salgado *et al.* (2013) tem por objetivo mensurar as crenças dos pacientes em relação à doença, ao tratamento farmacológico proposto e o comportamento de adesão. O paciente é questionado sobre o seu entendimento quanto à necessidade dos medicamentos e se existe preocupações em utilizá-los. O questionário é composto por onze perguntas que compreende duas sub-escalas, sendo uma sobre as “necessidades”, que engloba cinco perguntas (N1 a N5) e uma escala das “preocupações” composta por seis itens (P1 a P6) que avaliam as crenças sobre o perigo de dependência e toxicidade em longo prazo e, o risco de interrupção no uso do medicamento.

As respostas são fornecidas em escala tipo Likert, distribuídas em três níveis: concordo, não tenho certeza e discordo, às quais foram atribuídos valores de 3, 2, 1, respectivamente. Para a questão N5 os valores são invertidos 1, 2, 3. O resultado final é obtido através da soma dos valores das respostas. O escore total para “necessidade” e “preocupação” será de 5 a 15 e de 6 a 18, respectivamente.

O resultado é obtido pelo valor da percentagem calculada das perguntas relativas à “necessidade” versus a “preocupação”. Quanto maior a pontuação, maior a crença do paciente no conceito representado pela escala “necessidade” ou “preocupação”. A melhor adesão ao tratamento proposto ocorre quanto maior for o valor da razão obtida entre o valor das “necessidades” versus “preocupações”; indicando, neste caso, que o paciente possui esclarecimento adequado quanto à necessidade de uso dos medicamentos para o controle da sua condição de saúde e que, são secundárias as preocupações sobre os potenciais efeitos adversos que o tratamento pode ocasionar.

INSTRUMENTO 3 - Fatores que Podem Influenciar a Adesão ao Tratamento: Proposto por Marques (2006) apresenta 17 questões relacionadas aos fatores ou atitudes que podem influenciar a adesão à farmacoterapia no câncer. As respostas são fornecidas em escala tipo Likert, distribuídas em cinco níveis: concordo totalmente, concordo em parte, indeciso, discordo em parte ou discordo totalmente, às quais foram atribuídos valores de 5, 4, 3, 2, 1, respectivamente. Para as questões 14, 15, 16 e 17 os valores são invertidos: 1, 2, 3, 4, 5. O resultado final é obtido através da soma dos valores das respostas. A pontuação mínima será de 17 e a

máxima de 85 pontos. O grau de dificuldade na adesão ao tratamento foi atribuído de acordo com seguinte escala:

17 – 34 pontos: nenhuma dificuldade em aderir ao tratamento

35 – 51 pontos: pouca dificuldade em aderir ao tratamento

52 – 68 pontos: moderada dificuldade em aderir ao tratamento

69 – 85 pontos: muita dificuldade em aderir ao tratamento

Para classificar o nível de adesão foram considerados os seguintes valores: Adesão total quando a soma dos valores não ultrapassou os 34 pontos; adesão parcial para os valores pontuados entre 35 e 68 pontos e não adesão quando os valores somados ultrapassaram 69 pontos.

#### 4.6 COLETA DE DADOS

O SIH entrou em funcionamento em meados de 2005 e desde então permite que dados relativos à gestão administrativa e à assistência prestada no CHC/UFPR sejam resgatados e transformados em informações para utilização em pesquisa, estudos, levantamentos, etc., possibilitando a tomada de decisão clínica ou gerencial. Na presente pesquisa, o SIH permitiu a emissão dos seguintes relatórios:

- a) Solicitação de APAC pelo médico prescriptor durante o tratamento com AO;
- b) Movimentação dos medicamentos dispensados pela FAPE;
- c) Agendamento de consultas futuras, análise de exames, consultas anteriores e retornos;
- d) Informações relativas aos medicamentos como: estoque disponível, custos, consumo, etc;
- e) Dados cadastrais do paciente.

Para a realização da entrevista foi elaborado um formulário, estruturado especialmente para este fim, que foi aplicado integralmente pela pesquisadora principal com todos os sujeitos do estudo. Por conseguinte, foi possível realizar uma assistência direta ao paciente ou cuidador de tal forma que, durante a entrevista, foi possível reformular ou tornar as perguntas mais claras, realizando explicações mais detalhadas, caso o entrevistado não compreendesse ou desejasse complementar o que estava sendo perguntado.

Considerando que algumas perguntas do instrumento, por conterem informações de caráter técnico (diagnóstico, estadió clínico, progressão da doença, ocorrência de RAM, causa da interrupção do tratamento) ou temporal (datas, períodos de utilização ou interrupção do medicamento) necessitavam de comprovação de veracidade, as respostas fornecidas pelos entrevistados foram complementadas com dados coletados no SIH ou no prontuário do paciente, em data posterior a entrevista.

As entrevistas foram realizadas por uma única pessoa, no caso a responsável pela pesquisa. Desta forma, foi possível identificar informações acerca do que o paciente sabia, acreditava e esperava do tratamento proposto; como realizava o uso dos seus medicamentos e ouvir as explicações ou razões a respeito de cada um destes fatores.

Desta forma, a entrevista permitiu ao pesquisador identificar fatores favoráveis ou dificuldades relacionadas à adesão ao tratamento oral.

Durante a entrevista também foram aplicados os três instrumentos, previstos no estudo, para medir a adesão, entre eles: ARMS (*Adherence to Refills and Medication Scale*), proposto por Kripalani em 2009; BMQ (*Beliefs About Medications*), proposto por Salgado em 2013 e Fatores que Podem influenciar a Adesão ao Tratamento (FPIAT), proposto por Marques em 2006. Este último, validado no Brasil com pacientes oncológicos, em uma instituição privada, no Estado de São Paulo (Anexo 4 e 5).

#### 4.6.1 Identificação de reações adversas ao medicamento

Com o objetivo de identificar a ocorrência de RAM durante o tratamento com os AO, durante a entrevista o paciente foi inquirido sobre o assunto.

Para padronizar a forma de avaliação e registro das RAM relatadas pelo paciente, foi elaborado um instrumento com a relação das RAM mais frequentes descritas no *Up To Date* para cada fármaco estudado. Na entrevista foram questionadas a ocorrência de cada uma das RAM descritas no formulário, de acordo com o medicamento utilizado (Apêndice 2).

Essas informações foram completadas, posteriormente, através da análise dos registros descritos pelos médicos no prontuário do paciente sobre o assunto.

#### 4.6.2 Cálculo da Relação de Posse do Medicamento (MPR)

A definição da dose diária dos medicamentos utilizados pelos pacientes que, posteriormente, foi aplicado no cálculo da taxa de persistência ao tratamento terapêutico, através do valor da Relação de Posse do Medicamento (*Medication Possession Ratio* - MPR), foi realizada de acordo com as especificidades de cada fármaco estudado e os dados disponíveis do SIH, a partir do ano de 2005, quando as informações passaram a ser inseridas neste novo sistema. O cálculo foi realizado considerando o período de tratamento até a data da entrevista.

Para os medicamentos que são prescritos de forma contínua, sem intervalo de dias entre as tomadas e que possuem um número exato de comprimidos para uso diário, como é o caso do tamoxifeno, do anastrozol, letrozol e da flutamida, o cálculo foi realizado dividindo-se o número de comprimidos prescritos e dispensados pelo número de dias em tratamento. O número de dias foi calculado considerando-se o intervalo ocorrido até a próxima dispensação ou, trinta dias seguidos.

Para a capecitabina, que pode sofrer ajuste de dose, suspensão ou alteração do intervalo entre os ciclos em decorrência de vários fatores, entre eles o aparecimento de RAM, foi realizado a divisão do número de comprimidos prescritos e dispensados pelo intervalo de 21 dias, período usual entre cada ciclo de tratamento. Neste caso, houve influência no cálculo do MPR quando o intervalo entre os ciclos não foi mantido.

Já para a hidroxiuréia, cuja dose pode ser ajustada a cada consulta médica, em decorrência do resultado de parâmetros laboratoriais de acompanhamento, o cálculo da dose diária foi realizado através da soma de comprimidos prescritos e dispensados divididos pelo número de dias em que o paciente recebeu o produto, a cada etapa de dispensação. Excepcionalmente, para seis pacientes que iniciaram seus tratamentos em 04/1996, 04/1997, 06/1998, 03/2001, 02/2003 e 10/2003 a data de início do tratamento, para o cálculo do MPR, foi considerada a partir de meados de 2005. Neste período, a FAPE instituiu o controle de dispensação dos medicamentos AO via sistema e ocorreu à primeira dispensação com registro neste novo método de armazenamento dos dados institucionais.

Para todos os medicamentos foram considerados, para o cálculo do MPR, os ajustes de doses realizados pelo prescritores responsáveis pelo paciente, caso este



fato tenha ocorrido durante o período analisado. Os ajustes podem ocorrer em decorrência, principalmente, do aparecimento de RAM que impossibilitem ao paciente utilizar a dose inicialmente prescrita.

#### 4.6.3 Busca ativa em prontuário

A fim de complementar as informações coletadas durante as entrevistas e para reunir as informações relativas ao acompanhamento do tratamento realizado com o paciente, no período de julho a dezembro de 2015, foi realizada uma busca ativa nos prontuários dos pacientes. A análise abrangeu desde a anamnese inicial e os registros médicos das consultas ocorridas no SAM-16 até esta data.

Esta revisão do prontuário permitiu coletar dados e informações sobre: diagnóstico, início e suspensão do(s) tratamento(s) com os AO do estudo, mudança de tratamento, progressão da doença, registro de RAM, presença de comorbidades, medicamentos em uso no período do tratamento e dados do paciente.

#### 4.6.4 Identificação e manutenção do tratamento proposto

Para identificar quais pacientes estavam em uso de um determinado fármaco do estudo, foram analisados os relatórios disponíveis no SIH através dos registros de dispensação de medicamentos pela FAPE e pela emissão da APAC, pelo médico prescritor (Anexo 6 e 7). Com estes dois relatórios foi possível identificar se o medicamento dispensado correspondia ao solicitado pelo médico em termos de produto, quantidade e tempo de uso. Essa avaliação permitiu que o pesquisador analisasse se o paciente estava recebendo o produto correto e a quantidade exata de medicamento que foi prescrita pelo médico.

### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em planilha Excel e posteriormente analisados através do programa estatístico *GraphPad Prism®—version 6.01*. Para a estatística descritiva, foi determinada a normalidade e homocedasticidade (igual variância) da distribuição de todos os parâmetros considerados contínuos, avaliados através do

teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão, quando distribuição normal e, em mediana e intervalo interquartil, quando distribuição não normal. As variáveis consideradas categóricas foram expressas em número absoluto e porcentagem.

Os pontos de cortes para as variáveis do perfil nosológico e do tratamento levou em consideração os dados da literatura que indicam a presença de comorbidades e doenças que afetam o sono como fatores negativos para a desão.

A análise univariada foi realizada com foco nos resultados do Instrumento de Adesão proposto por Marques, que demonstrou maior especificidade com a amostra avaliada. A associação entre as variáveis categóricas foi detectada através do teste de Qui-quadrado e para as frequências menor ou igual a cinco foi realizado o Teste Exato de Fisher. Através dos resultados da análise univariada foram selecionadas variáveis consideradas estatisticamente significativas (valor de  $p < 0,05$ ) para desenvolvimento de um modelo multivariado através do teste de regressão logística.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DA AMOSTRA – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Na TABELA 1 foram descritas as variáveis sociodemográficas dos pacientes pesquisados, apresentadas em números absolutos e percentuais ou média e desvio padrão.

TABELA 1 – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo, n(%)</b>	
Feminino	187 (84)
Masculino	35 (16)
<b>Etnia, n(%)</b>	
Branca	183 (82,4)
Outras (Afrodescendentes, Amarelos e Mestiços)	39 (17,6)
<b>Situação conjugal, n(%)</b>	
Com companheiro (Casado, Amasiado)	129 (58)
Sem companheiro (Viúvo, Solteiro, Separado, Divorciado)	93 (42)
<b>Escolaridade, n(%)</b>	
Até fundamental (completo, incompleto ou analfabeto)	162 (73)
Médio ou superior (completo, incompleto, superior, especialista)	60 (27)
<b>Com quem vive habitualmente, n(%)</b>	
Família (esposo (a), filhos, pais e irmãos)	192 (86,5)
Sozinho	29 (13)
Casa de repouso	1 (0,5)
<b>Têm cuidador, n(%)</b>	
Não	206 (93)
Sim	16 (7)
<b>Ocupação, n(%)</b>	
Programa Governo (afastado, aposentado, benefício, pensionista)	148 (67)
Em atividade (autônomo, vínculo, “do lar”, trabalhador rural)	74 (33)
<b>Renda familiar em salários mínimos*, n(%)</b>	
≤ 3	168 (76)
>3	54 (24)
<b>Religião, n(%)</b>	
Católica	143 (64,5)
Outras**	79 (35,5)
<b>Procedência, n(%)</b>	
Curitiba e Região Metropolitana	177 (80)
Outras cidades	45 (20)
<b>Estado, n(%)</b>	
Paraná	215 (96,8)
Santa Catarina	6 (2,7)
Minas Gerais	1 (0,5)
<b>Nº de pessoas que vivem no mesmo ambiente, n(%)</b>	
≤ 2	114 (51,5)
3 a 4	79 (35,5)
≥ 5	29 (13)
<b>Idade média±DP, (anos)</b>	59,7±13,5

NOTA: \*Renda: Valor do salário mínimo 01/01/2014 R\$ 724,00. Religião -  
 \*\*Outras: Evangélica (61), Espírita (7), Adventista (6), Ateu (2), Umbanda (1),  
 Protestante (1), Testemunha de Jeová (1)  
 FONTE: O autor (2016).

Os dados da Tabela 1 demonstraram que a maioria dos pacientes da pesquisa era do sexo feminino (84,2%), etnia branca (82,4%), vivendo com um companheiro (58%) e escolaridade igual ou inferior ao ensino fundamental (73%). A maior parte dos pacientes relatou viver com a família (86,5%) sendo que (51,5%) dos entrevistados relatou que vivem no mesmo ambiente com 1 a 2 pessoas. Quase a totalidade (93%) dos pacientes relatou não necessitar de cuidador.

Em termos de ocupação, (67%) dos pacientes declarou pertencer a um programa de remuneração coberto pelo governo, isto é, são aposentados, pensionistas, beneficiários ou em afastamento temporário. Em atividade rotineira estão (33%) da amostra, distribuídos em indivíduos autônomos, com vínculo empregatício, trabalhador rural ou “do lar”.

A grande maioria relatou uma renda salarial familiar (76%) inferior ou igual a 3 salários mínimos e, somente, (24%) dos entrevistados possuem renda superior a 3 salários. A religião predominante foi a católica (64,5%). Em relação à procedência (80%) dos pacientes vivem na Capital do Estado do Paraná ou nas cidades que compõe a Região Metropolitana de Curitiba.

A idade média dos entrevistados foi de 59,7 anos sendo a idade mínima de 23 e a máxima de 90 anos, ambos em tratamento com hidroxiuréia.

## 5.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ATENDIMENTO NO SUS E O ACESSO À FARMACOTERAPIA

Na TABELA 2 estão descritas as variáveis relacionadas ao acesso dos pacientes aos medicamentos prescritos e aos cuidados recebidos junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), tanto na Atenção Primária quanto na Terciária.

TABELA 2 – VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ACESSO DOS PACIENTES AOS MEDICAMENTOS E AOS CUIDADOS NO SUS, JUNTO À ATENÇÃO PRIMÁRIA E TERCIÁRIA

Variáveis	n(%)
<b>Acesso ao medicamento, n(%)</b>	
Misto	127 (57)
Público	95 (43)

continua

TABELA 2 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ACESSO DOS PACIENTES AOS MEDICAMENTOS E AOS CUIDADOS NO SUS, JUNTO À ATENÇÃO PRIMÁRIA E TERCIÁRIA

		conclusão
Variáveis	n(%)	
<b>Frequência de visita da equipe da UBS no domicílio do paciente, n(%)</b>		
Nunca	118 (53,2)	
Às vezes, raramente	59 (26,6)	
Mensal	43 (19,4)	
Semanal	2 (0,9)	
<b>Frequência de visita do paciente na UBS, n(%)</b>		
Às vezes, raramente	129 (58)	
Mensal	70 (31,5)	
Nunca	23 (10,5)	
<b>Comparecimento na consulta no SAM-16, n(%)</b>		
Sim	196 (88)	
Não	26 (12)	
<b>Tempo entre as consultas do paciente no SAM-16, n(%)</b>		
Mês	98 (44)	
2 a 5 meses	86 (39)	
≥ 6 meses	38 (17)	
<b>Motivo do não comparecimento na consulta no SAM-16, n(%)</b>		
Esquecimento	12 (36,5)	
Problemas pessoais	12 (36,5)	
Internamento	5 (15)	
Outros *	4 (12)	

FONTE: O autor (2016).

NOTA: Outros\* Transporte (2), Doente (1), Chuva (1)

Mais da metade dos pacientes (57%) relataram que necessitam comprar medicamentos para tratar um problema de saúde existente, pois não encontram os remédios que necessitam na UBS ou nos postos de distribuição gratuita. Somente (19,4 %) dos pacientes manifestaram receber a visita de um dos membros da equipe da Atenção Primária no domicílio a intervalos mensais. A grande maioria relatou “nunca” receber a visita (53,2%) e (26,6%) “às vezes ou raramente”. Quando questionado sobre a frequência de visitas do paciente na UBS (58%) indicou que “às vezes ou raramente” e apenas (31,5%) frequenta a UBS mensalmente. O comparecimento nas consultas agendadas no SAM-16 ocorrem regularmente para (88%) dos pacientes. Quando questionados sobre a ausência no dia da consulta (36,5%) dos pacientes relataram ser por esquecimento e problemas pessoais, ambos com a mesma porcentagem. O tempo transcorrido entre as consultas médicas no SAM-16 foi de um mês para (44%), seguido de 2 a 5 meses para (39%) dos pacientes entrevistados.

### 5.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA

Na Tabela 3 são apresentados os resultados relacionados com o diagnóstico médico e a doença, propriamente dito.

TABELA 3 – VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA

<b>Variáveis</b>	<b>n(%)</b>
<b>Diagnóstico médico, n(%)</b>	
Câncer de mama – C50	154 (69,4)
Síndromes Mielodisplásicas – D45, D47, D59, C92,	37 (16,7)
Câncer de próstata – C61	23 (10,4)
Câncer colorretal – C18(4), C20(2)	6 (2,6)
Outros: Ovário – C56 (2)	2 (0,9)
<b>Grau de disseminação do tumor, n(%)</b>	
Doença localmente extensa ou avançada	112 (50)
Doença inicial	73 (33)
De controle	37 (17)
<b>Presença de metástases, n(%)</b>	
Não	128 (57,7)
Sim	94 (42,3)
<b>Localização da metástase, n(%)</b>	N=159
Óssea	44 (27,7)
Tumor localmente avançado	22 (13,8)
Pulmonar	17 (10,7)
<b>Apresenta dúvida sobre a doença ou o tratamento?</b>	
Sim	167 (75)
Não	55 (25)
<b>Deseja entender melhor a doença ou o tratamento?</b>	
Sim	171 (77)
Não	51 (23)

Nota: O paciente pode apresentar mais de uma metástase.

FONTE: O autor (2016).

Os dados da Tabela 3 indicam que o câncer de mama foi o mais frequente (69,4%). Em relação ao grau de disseminação (50%) dos pacientes apresentaram tumor local extenso ou avançado e (17%) estão em fase de controle da doença, pois são portadores de Síndrome Mielodisplásica, e (57,7%) não apresentaram metástases. Dos pacientes que apresentaram metástase (42,3%), as três mais frequentes foram a óssea (27,7%), seguida pelos tumores localmente avançados (13,8%) e pela pulmonar (10,7%); as demais localizações estão disponíveis no Apêndice 3.

A grande maioria dos entrevistados indicaram que tinham dúvida sobre a doença ou o tratamento recebido (75%) sendo que, (77%) desejaram entender melhor sobre essas questões.

#### 5.4 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL

Na Tabela 4 abaixo são demonstrados os resultados relacionados com o antineoplásico utilizado para o tratamento do câncer e outras variáveis que possam interferir na adesão ao medicamento prescrito.

TABELA 4 – VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL

<b>Variáveis</b>	
<b>Antineoplásico oral em uso no momento da entrevista</b>	
Tamoxifeno	101 (46)
Inibidores Aromatase (Anastrozol, Letrozol)	38 (17)
Hidroxiuréia	37 (17)
Capecitabina	23 (10)
Flutamida	23 (10)
<b>Interrompeu o uso do medicamento VO para o câncer?</b>	
Sim	115 (52)
Não	107 (48)
<b>Nº vezes que interrompeu o tratamento VO para o câncer?</b>	
1 a 3	94 (82)
> 4	21 (18)
<b>Nº dias que interrompeu o tratamento VO para o câncer?</b>	
01 a 15 dias	38 (34)
16 a 30 dias	36 (32)
31 a 60 dias	22 (20)
61 a 120 dias	10 (9)
> 120 dias	6 (5)
<b>Motivo da interrupção do tratamento VO para o câncer</b>	
Falta medicamento FAPE	91 (50)
Problemas pessoais	36 (20)
Reação adversa ao medicamento (RAM)	16 (9)
Problemas com a APAC	11 (6)
Problema com o transporte	11 (6)
Outros*	16 (9)
<b>Faz uso de outras formas de tratamento para o câncer</b>	
Não	124 (56)
Sim	98 (44)
	N (184)
Religião	56 (30)
Remédios caseiros	48 (26)
Fisioterapia	45 (25)
Homeopatia	29 (16)
Outras**	6 (3)
<b>Houve aumento de dose do Antineoplásico Oral (AO)</b>	
Não	173 (78)
Sim	49 (22)
<b>Houve redução de dose do AO</b>	
Não	168 (76)
Sim	54 (24)
<b>Nº de dias para o recebimento 1º ciclo do AO na FAPE, Mediana (IIQ)</b>	
	9,0 (6-17)
<b>Dias de uso do AO, Mediana (IIQ)</b>	
	464 (146-1165)

FONTE: O autor (2016).

NOTA: Outros\* Internamento (9), Exames (3), Greve CHC (2), Gestação (2). Outras\*\* Acupuntura (2), Florais (2), Massagem (1), Outras (1), O paciente pode relatar mais de uma forma de tratamento. VO: via oral; IIQ, Intervalo Interquartil; FAPE: Farmácia Ambulatorial de Programas Especiais; RAM: reação adversa a medicamento; APAC: autorização de Procedimento de Alta Complexidade.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 4 o tamoxifeno, isoladamente, foi o medicamento mais utilizado (46%). Um número significativo dos AO utilizados pelos pacientes da pesquisa como o anastrozol, letrozol e tamoxifeno (63%) são de tomada única, isto é, devem ser ingeridos uma vez ao dia. Por outro lado, para (37%) dos pacientes a ingestão do medicamento deve ocorrer em múltiplas tomadas diárias, isto é, a intervalos de 8 ou 12 horas. Quase a totalidade dos pacientes entrevistados (90%) faziam uso do AO de forma contínua enquanto que, para (10%) o uso ocorria com um intervalo de tempo de sete dias, entre os ciclos de tratamento.

Mais da metade dos pacientes relataram a interrupção no uso do medicamento via oral para o câncer (52%) sendo que (50%) o fizeram por falta do produto na FAPE e somente (9%) interromperam em decorrência de RAM ao AO. Destes pacientes, (82%) o fizeram por 1 a 3 vezes sendo que, (34%) por um período de até 15 dias e (32%) deles pelo prazo de até 30 dias.

Houve a ocorrência de redução na dose do AO para (24,3%) e aumento da dose para (22,1%) dos pacientes. O número de medicamentos AO utilizados para o tratamento do câncer na amostra analisada apresentou uma mediana de 1, com um quartil 25 de 1 e um quartil 75 de 2. O número de dias transcorridos entre a emissão da APAC e a dispensação da primeira dose do AO teve uma mediana de 9 dias, com um quartil 25 de 6 e um quartil 75 de 17.

O tempo de utilização do AO transcorridos do início do tratamento até a data da entrevista apresentou uma mediana de 464 dias, com um quartil 25 de 146 e um quartil 75 de 1165. Da amostra estudada, (47%) não havia completado o primeiro ano do tratamento, (18%) o segundo, (9%) o terceiro, (9%) o quarto e (9%) o quinto ano. Somente 18 pacientes (8%) estavam em tratamento acima de cinco anos; destes, 17 (94%) em uso de Hidroxiuréia. O maior período foi apresentado por dois pacientes, com tempo de utilização superior a 18 anos.

Em relação às doses dispensadas, o valor do MPR (*Medication Possession Ratio*) calculado, até a data da entrevista, apresentou uma mediana de 95,5, com quartil 25 de 83,5 e quartil 75 de 101,2.



Um número importante de pacientes (44%) relatou fazer uso de terapias alternativas concomitante ao tratamento com o AO. Esta prática pode influenciar na adesão ao tratamento proposto ou ainda, influenciar na ocorrência de interação medicamentosa (IM) com os próprios AO ou com outras terapias de uso contínuo. A religião foi a terapia mais citada (30%) seguida por remédios caseiros (26%).

## 5.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

Na Tabela 5 são apresentados os dados relativos às condições do paciente e a ocorrência de RAM que foram mensuradas através do relato do paciente e da coleta de dados do prontuário. Foram avaliados os sintomas relatados, referente a um determinado AO, bem como os registros descritos no prontuário do paciente, pelos médicos responsáveis pelos atendimentos no SAM-16.

A fim de facilitar a consulta dos interessados, os dados completos das comorbidades encontradas e as doenças, de acordo com o CID-10, medicamentos utilizados, RAM relatadas, as alergias, estão disponíveis nos Apêndices 4, 5, 6, 7 e 8, respectivamente.

TABELA 5 – VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>Presença alergia, n(%)</b>	
Não	157 (71)
Sim	65 (29)
<b>Origem da alergia, n(%)</b>	
Medicamentos	59 (91)
Outros produtos	6 (9)
<b>Grupo farmacológico que originou a alergia</b>	
Analgésicos	15 (23,2)
Antibacterianos de uso sistêmico	15 (23,2)
Terapia endócrina	5 (7,6)
<b>Presença de outras comorbidades, n(%)</b>	
Sim	195 (88)
Não	27 (12)
<b>Nº comorbidades presentes, Mediana (IIQ)</b>	2(1-4)
<b>Comorbidades mais prevalentes pelo CID-10, n(%)</b>	
Hipertensão arterial	110 (49,5)
Depressão	67 (30,2)
Hiperlipidemias	54 (24,3)
<b>Localização da Doença de acordo com CID-10, n(%)</b>	
Aparelho Circulatório	123 (55,4)
Endócrina, nutricional ou metabólica	99 (44,6)
Transtorno mental ou comportamental	77 (34,7)

continua

TABELA 5 – VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

Variáveis	n (%)	conclusão
<b>Nº medicamentos utilizados por paciente, Mediana (IIQ)</b>	5(3,0-8,5)	
<b>Medicamentos mais utilizados pelos pacientes, n(%)</b>		
Omeprazol	86 (38,7)	
AAS	63 (28,4)	
Paracetamol	48 (21,6)	
<b>Presença RAM, n(%)</b>		
Sim	100,0	
<b>Nº RAM presentes, media±DP</b>	15,2±7,0	
<b>RAM mais frequentes, n(%)</b>		
Dor	166 (74,8)	
Edema	108 (48,6)	
Alteração do humor	97 (43,7)	

FONTE: O autor (2016).

NOTA: CID-10, Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª revisão; DP, desvio Padrão; IIQ, intervalo inter quartil

De acordo com os dados da Tabela 5, a alergia esteve presente em (29%) dos pacientes entrevistados sendo que, as mais frequentes estiveram relacionadas aos analgésicos e antibacterianos sistêmicos, ambos com (23,2%), seguidos pela terapia endócrina com (7,6%) dos casos identificados. Ainda sobre a presença de alergia, o relato dos pacientes indicou que, os medicamentos (91%) foram os grandes responsáveis pela sua ocorrência. A relação completa das alergias identificadas está descrita no Apêndice 8.

A grande maioria dos entrevistados relatou a presença de outras comorbidades (88%) sendo que, a hipertensão arterial (49,5%) esteve presente na metade da amostra, seguida pela depressão (30,2%) e Hiperlipidemias (24,3%). Pela descrição do CID-10, as doenças mais prevalentes pertenceram ao Aparelho Circulatório (55,4%), seguido de Doenças Endócrinas, Nutricionais ou Metabólicas (44,6%) e Transtorno Mental ou Comportamental (34,7%).

Os medicamentos mais utilizados para tratar os problemas de saúde relatados foi o omeprazol (38,7%), seguido do AAS (28,4%) e do paracetamol (21,6%). A totalidade dos pacientes (100%) relatou a presença de RAM relacionada ao tratamento com os AO sendo que, a grande maioria (74,8%) mencionou a presença de dor, seguida de edema (48,6%) e alteração do humor (43,7%).

A presença de comorbidade apresentou uma mediana de 2 e quartil 25 de 1 e quartil 75 de 4, enquanto o número de medicamentos utilizados por paciente para

tratamentos dos problemas de saúde apresentou uma mediana de 5, com um quartil 25 de 3 e um quartil 75 de 8,5. O número de RAM presentes nos pacientes entrevistados apresentou uma média de 15,2 e desvio padrão de 7,0.

## 5.6 VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS FERRAMENTAS DE ADESÃO

### 5.6.1 Instrumento Marques para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais

Analisando os dados da Tabela 06, descrita a seguir, identificamos que a maior parte dos pacientes não apresentou nenhuma dificuldade na utilização dos medicamentos. Essa constatação pode ser observada quando os entrevistados discordaram totalmente ou em partes das seguintes questões: esquecer-se de tomar os remédios (75,6%), precisar de ajuda para tomar os remédios (91%), não sabe como tomar os remédios (94,6%), de que o tratamento oral é complicado ou difícil (88,7%), que tem dificuldade de lembrar o dia do reinício do tratamento oral (98,2%), de não saber se devem tomar os remédios antes, depois ou com as refeições (95,1%), de que o remédio seja difícil para engolir (87,9%), de esquecer de comparecer as consultas (98,7%). Por outro lado, é importante observar o resultado das questões 1, 4 e 8. Nelas, um número significativo de pacientes (68%) concordou totalmente ou em partes sobre a ocorrência de efeitos adversos com o tratamento, e um terço dos entrevistados (33,3%) indicaram que possuem muitos medicamentos para tomar e, mais da metade (64,4%) indicaram ter dificuldade de comprar os remédios orais. Os três resultados podem ser fatores dificultadores da adesão ao tratamento. A grande maioria dos pacientes (91,9%) indicou que o tratamento com medicamentos orais proporciona menos falta ao trabalho, o que é coerente já que da amostra estudada (33%) indicaram atividade laborativa rotineira, incluindo aquelas que desenvolviam atividades “do lar”.

Mesmo considerando os resultados satisfatórios da pesquisa, a questão 13 apresentou um percentual importante (19%) de pacientes que estão indecisos ou não concordam que a equipe de saúde tem ajudado no tratamento com os medicamentos orais indicando a necessidade de inclusão de novas abordagens de comunicação com os pesquisados.

Em relação ao horário da tomada, a conferência do nome e dose dos medicamentos e o armazenamento destes produtos, não houve indicação de dificuldade por parte dos pacientes sendo que quase a totalidade deles (94,13%) concordou totalmente quando perguntado sobre o uso do medicamento mesmo quando se sente mal, indicando ser mais um fator que não dificulta a adesão ao antineoplásico oral.

A análise final do Instrumento Marques indicou que (87,4%) da amostra não apresentou nenhuma dificuldade, (12,2%) pouca dificuldade e somente (0,5%) indicou moderada dificuldade de adesão ao tratamento oral do câncer.

TABELA 6 – FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A ADESÃO AO TRATAMENTO, SEGUNDO MARQUES (2006)\*

Questões	Concordo totalmente (5)		Concordo em parte (4)		Estou indeciso(3)		Discordo em parte(2)		Discordo totalmente(1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis	47	21,2	104	46,8	5	2,3	25	11,3	41	18,5
2. Esqueço de tomar os remédios	5	2,3	46	20,7	3	1,4	43	19,3	125	56,3
3. Preciso de ajuda para tomar os remédios	9	4,1	11	5,0	---	---	3	1,4	199	89,6
4. Tenho muitos remédios para tomar	48	21,6	26	11,7	1	0,5	22	9,9	125	56,3
5. Não sei como tomar os remédios	4	1,6	6	2,7	2	0,9	8	3,6	202	91,0
6. O tratamento oral é complicado, difícil	8	3,6	16	7,2	1	0,5	10	4,5	187	84,2
7. Tenho dificuldade de lembrar o dia do reinício do remédio oral	3	1,4	1	0,5	---	---	9	4,1	209	94,1
8. Tenho dificuldade em comprar os remédios orais	90	40,5	53	23,9	---	---	27	12,2	52	23,4
9. Não sei se devo tomar os remédios antes, depois ou com as refeições	3	1,4	6	2,7	2	0,9	15	6,8	196	88,3
10. O remédio é difícil de engolir	8	3,6	19	8,6	---	---	5	2,3	190	85,6
11. Esqueço de comparecer as consultas	2	0,9	---	---	1	0,5	11	5,0	208	93,7
12. O tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho**	204	91,9	2	0,9	2	0,9	6	2,7	8	3,6
13. A equipe de saúde tem ajudado no tratamento com medicação oral**	152	68,5	28	12,6	9	4,1	11	5,0	22	9,9
14. Tenho horários certos para tomar os remédios**	182	82,0	27	12,2	3	1,4	8	3,6	2	0,9
15. Confiro o nome e a dose dos remédios antes de tomar**	202	91,0	10	4,5	3	1,4	4	1,8	3	1,4
16. Guardo os remédios em local adequado**	206	92,8	10	4,5	---	---	2	0,9	4	1,8
17. Tomo o remédio mesmo quando me sinto mal**	209	94,1	7	3,2	1	0,5	3	1,4	2	0,9

FONTE: O autor (2016).

NOTA:\* Fatores e atitudes que interferem na adesão; \*\* inversão nos valores das alternativas

Instrumento Marques		
Variáveis	(N=222)	%
<b>Resultado do grau dificuldade adesão segundo Marques</b>		
Nenhuma dificuldade	194	87,4
Pouca dificuldade	27	12,2
Moderada dificuldade	1	0,5

### 5.6.2 Instrumento BMQ (*Beliefs About Medications*) para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais

Na Tabela 7, descrita a seguir, identificamos que os resultados desta pesquisa apresentaram uma mediana de 10 com quartil 25 de 8 e quartil 75 de 12. Os pacientes não demonstraram preocupações significativas em relação ao uso dos antineoplásicos orais. Por exemplo, com o mesmo percentual de (58,1%) os participantes discordaram que “ter de tomar este medicamento me preocupa” e “às vezes os efeitos de longo prazo me preocupam”, e (66,2%) informou que “não tem preocupação de ficar dependente deste medicamento”. A grande maioria dos pacientes (82,9%) informou “que o medicamento não é um mistério” e (71,2%) não concorda que “os remédios perturbam sua vida”. Para a subescala das necessidades, são cinco perguntas e o resultado pode variar de 5 a 15 pontos. A mediana obtida foi de 13 com quartil 25 de 12 e quartil 75 de 13. A grande maioria dos pacientes apresenta crenças importantes sobre a necessidade e eficácia do antineoplásico oral. Por exemplo, (89,1%) respondeu que “atualmente, a minha saúde depende deste medicamento”, e (72,5%) que “a minha vida seria impossível sem estes medicamentos”, e (84,7%) concordaram que “sem estes medicamentos, eu estaria muito doente”, e também concordaram (82,4%) que “a minha saúde no futuro dependerá deste medicamento” e, por último, (91,4%) afirmaram que “estes medicamentos protegem-me de ficar pior”. Deste modo, o resultado da relação das “Necessidades” sobre as “Preocupações” dos pacientes apresentou uma mediana de 1,53, quartil 25 de 1,1 e quartil 75 de 1,9. O valor de BMQ < a 1, que indica não aderência, nesta pesquisa, foi de 15,3%.

Desta forma, os pacientes pesquisados demonstraram que as crenças sobre a necessidade são mais importantes do que as preocupações em relação ao uso dos antineoplásicos orais.

TABELA 7 – BREVE QUESTIONÁRIO SOBRE MEDICAMENTOS – *BELIEFS ABOUT MEDICATIONS\** (BMQ)

Opinião do paciente sobre os medicamentos que lhe foram receitados	Concordo		Não tenho certeza		Discordo	
	n	%	n	%	n	%
N1. Atualmente, a minha saúde depende destes medicamentos	200	89,1	13	5,9	9	4,1
P1. Ter que tomar estes medicamentos me preocupa	91	41	2	0,9	129	58,1
N2. A minha vida seria impossível sem estes medicamentos	161	72,5	45	20,3	16	7,2
P2. Às vezes os efeitos em longo prazo destes medicamentos me preocupam	82	36,9	11	5,0	129	58,1
N3. Sem estes medicamentos, eu estaria muito doente	188	84,7	27	12,2	7	3,2
P3. Estes medicamentos são um mistério para mim	19	8,6	19	8,6	184	82,9
N4. A minha saúde no futuro dependerá destes medicamentos	183	82,4	18	8,1	21	9,5
P4. Estes medicamentos perturbam a minha vida	56	25,2	8	3,6	158	71,2
P5. Às vezes me preocupo em ficar muito dependente destes medicamentos	60	27,0	15	6,8	147	66,2
N5. Estes medicamentos protegem-me de ficar pior**	203	91,4	14	6,3	5	2,3
P6. Estes medicamentos me dão efeitos secundários desagradáveis	133	59,9	11	5,0	78	35,1

FONTE: O autor (2016).

NOTA:\* Crenças e convicções sobre os medicamentos; \*\* Inversão nos valores da 1º e da 3º alternativas

Instrumento BMQ		
Variáveis	(N=222)	%
<b>Resultado &lt; 1 Não aderente pelo Instrumento BMQ</b>		
Não	188	84,7
Sim	34	15,3
Necessidade: Mediana	86,7 (80 – 87)	
Preocupações: Mediana	55,6 (44,4 – 67,0)	
Relação N/P: Mediana	1,5 (1,1 – 1,9)	

### 5.6.3 Instrumento ARMS (*Adherence to Refills and Medication Scale*) para Adesão ao tratamento com antineoplásicos orais

Na Tabela 8, descrita a seguir, identificamos que os valores obtidos na presente pesquisa apresentaram uma mediana de 15, com quartil 25 de 13 e quartil 75 de 17. No geral, os pacientes indicaram que em relação ao uso correto do medicamento nunca (57,7%) “esquece de tomar seus medicamentos”, e (83,8%) nunca “decide não tomar seus medicamentos naquele dia”, nunca (87,4%) “deixa de tomar seus medicamentos porque vai a uma consulta”, nunca (88,7%) “deixa de tomar seu medicamento quando se sente melhor”, nunca (85,1%) “muda a dose do seu medicamento por alguma necessidade” e nunca (83,8%) “esquece de tomar os medicamentos quando tem que tomar mais de uma vez ao dia”.

A grande maioria dos pacientes respondeu que nunca (90,1%) “deixa de tomar seu medicamento quando se sente mal ou doente” e (91%) nunca “deixa de tomar seu medicamento quando está mais descuidado consigo mesmo”. Em relação à reposição do medicamento (87,4%) respondeu que nunca “esquece de ir à farmácia pegar seu medicamento”, e (82,4%) nunca “deixa acabar seu medicamento”. Por outro lado, a grande maioria (80,2%) respondeu que nunca “se antecipa e busca o medicamento na farmácia antes mesmo de acabar seu remédio em casa”.

Neste instrumento o que chama a atenção é o fato de que somente (53,2%) dos pacientes indicaram que nunca “deixa de adquirir seu medicamento por causa do preço muito caro”. Neste quesito, (29,7%) dos pacientes responderam que sempre “deixam de adquirir seus medicamentos em decorrência do preço”.

Os resultados demonstraram que 79,7% dos pacientes apresentaram valor final superior a 12, o que pode indicar alguma dificuldade na adesão ao tratamento medicamentoso proposto.



TABELA 8 – ESCALA DE ADEÇÃO E RECARGA DOS MEDICAMENTOS – *ADHERENCE TO REFILLS AND MEDICATIONS SCALE (ARMS)\**

Com que frequência você:	Nunca (1)		Às vezes (2)		Quase sempre (3)		Sempre (4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T1 – Esquece de tomar seus medicamentos?	128	57,7	81	36,5	9	4,1	4	1,8
T2 – Decide não tomar seus medicamentos naquele dia?	186	83,8	31	14,0	5	2,3	---	---
R3 – Esquece de ir à farmácia pegar seus medicamentos?	194	87,4	22	9,9	3	1,4	3	1,4
R4 – Deixa acabar seus medicamentos?	183	82,4	31	14,0	2	0,9	6	2,7
T5 – Deixa de tomar seu medicamento porque vai a uma consulta médica?	194	87,4	22	9,9	3	1,4	3	1,4
T6 – Deixa de tomar seu medicamento quando se sente melhor?	197	88,7	18	8,1	7	3,2	---	---
T7 – Deixa de tomar seu medicamento quando se sente mal ou doente?	200	90,1	19	8,6	3	1,4	---	---
T8 – Deixa de tomar seu medicamento quando está mais descuidado consigo mesmo?	202	91,0	16	7,2	4	1,8	---	---
T9 – Muda a dose do seu medicamento por alguma necessidade?	189	85,1	29	13,1	1	0,5	3	1,4
T10 – Esquece de tomar o medicamento quando tem que tomar mais de uma vez ao dia?	186	83,8	24	10,8	8	3,6	4	1,8
R11 – Deixa de adquirir seu medicamento por causa do preço muito caro?	118	53,2	29	13,1	9	4,1	66	29,7
R12 – Se antecipa e busca seu medicamento na farmácia antes mesmo de acabar seu medicamento em casa? **	178	80,2	23	10,4	11	5,0	10	4,5

FONTE: O autor (2016).

NOTA:\* Escala de preocupação, acesso e esquecimento dos medicamentos; \*\* Inversão nos valores das alternativas

Instrumento ARMS		
Variáveis	(N=222)	%
<b>Resultado final ARMS &gt; 12</b>		
Sim	177	79,7
Não	45	20,3
<b>Resultado final ARMS &gt; 24</b>		
Sim	7	3,2
Não	215	96,8

## 5.7 ANÁLISE UNIVARIADA E MULTIVARIADA

Foi realizada a análise univariada entre as variáveis dicotômicas/categóricas e teste Chi-quadrado ou teste Exato de Fisher, para frequência igual ou inferior a 5 (tabela de contingência), para comparação de proporções. Foi considerado valor de  $p < 0,05$  para significância estatística. A análise multivariada foi realizada com as variáveis independentes, a partir do resultado estatisticamente significativo na análise univariada, através da Regressão Logística.

Na Tabela 9 estão descritas as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada, em termos de adesão ao tratamento.

TABELA 9 – AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS CONSIDERANDO OS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS PARA VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, FARMACOTERAPIA, PERFIL NOSOLÓGICO E TRATAMENTO

Variável	Aderente n(%)	Não Aderente n(%)	p*
<b>Sociodemográficas</b>			
Idade (anos)			
> 60	83 (80)	21 (20)	0.0014*
≤ 60	111 (94)	7 (6)	
Gênero			
Feminino	167 (89)	20 (11)	0.0467*
Masculino	27 (77)	8 (23)	
<b>Farmacoterapia</b>			
Tipo de acesso ao medicamento			
SUS	88 (93)	7 (7)	0.0418*
Misto	106 (83)	21 (17)	
Polifarmácia			
< 5	85 (94)	5 (6)	0.0123**
≥ 5	109 (83)	23 (17)	
Relação Posse Medicamento (MPR)			
< 90	62 (80)	16 (20)	0.0091*
≥ 90	132 (92)	12 (8)	
<b>Perfil nosológico e tratamento</b>			
Nº comorbidades			
≥ 3	78 (79)	21 (21)	0.0005*
< 3	116 (94)	7 (6)	
RAM			
> 15	75 (80)	18 (20)	0.0102*
≤ 15	119 (92)	10 (8)	
Insonia			
Sim	65 (77)	19 (23)	0.0005*
Não	129 (93)	9 (7)	

FONTE: O AUTOR (2016).

NOTA: Testes utilizados: qui-quadrado\* e Teste Exato de Fisher\*\* para as variáveis dicotômicas

Na amostra estudada, as variáveis sociodemográficas que interferiram na adesão ao tratamento foram a idade maior de 60 anos, onde (20%) dos pacientes foram não aderentes quando comparado com os pacientes com idade inferior ou igual a 60 anos (6%) somente, ( $p = 0.0014$ ) e, o gênero onde (23%) dos homens foram não aderentes comparado com (11%) das mulheres, ( $p = 0.0467$ ).

Em relação à farmacoterapia, o tipo de acesso ao tratamento apresentou impacto na adesão onde, (17%) dos pacientes que compram parte de seus medicamentos não são aderentes enquanto que, somente (7%) dos pacientes que recebem integralmente todos os seus medicamentos pelo SUS, não aderem à farmacoterapia, ( $p = 0.0418$ ). A outra variável que também apresentou interferência com a adesão foi a presença de polifarmácia, onde (17%) dos pacientes que utilizam 5 ou mais medicamentos tem dificuldade na adesão comparado com (6%) daqueles que utilizam menos de 5, ( $p = 0.0123$ ). Também foi significativa a interferência do MPR (Relação de Posse do Medicamento) na má adesão; os pacientes (20%) que recebem menos de 90% da quantidade de fármaco necessário para um determinado período de tempo, não aderiram ao tratamento proposto, comparado com (8%) daqueles cujo percentual foi igual ou superior a 90%, ( $p = 0.009$ ).

Em termos do perfil nosológico dos pacientes estudados, houve influência do número de comorbidades presentes sendo que, quando igual ou superior a 3 (21%) dos pacientes apresentaram dificuldade na adesão, comparado com (6%) dos que apresentaram número inferior a 3, ( $p = 0.0005$ ). Em relação ao tratamento, os pacientes que apresentaram o relato de ocorrência de RAM em número superior a 15 durante todo o tratamento foram (20%) não aderentes, comparado com somente (8%) dos que apresentaram valores inferiores, ( $p = 0.0102$ ). Das RAM identificadas somente a insônia apresentou influência significativa na adesão onde, (23%) que apresentaram foram não aderentes, comparado com (7%) dos que não apresentaram esse sintoma, ( $p = 0.0005$ ).

Na Tabela 10 estão descritas as variáveis que apresentaram significância estatística, em termos de adesão ao tratamento farmacológico, considerando as variáveis relacionadas com as crenças, dificuldades e necessidades apresentadas pelos pacientes e o papel da equipe de saúde no que diz respeito à adesão ao tratamento com os AO.

TABELA 10 – AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS CONSIDERANDO OS RESULTADOS ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS PARA VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O PACIENTE E O SISTEMA DE SAÚDE

Variáveis	Aderente n(%)	Não Aderente n(%)	p*
<b>Relacionadas ao paciente</b>			
Esquece de tomar o AO			0.0009
Sim	74 (79)	20 (21)	
Não	120 (94)	8 (6)	
Esquece AO quando é mais de uma vez dia			0.0001
Sim	24 (67)	12 (33)	
Não	170 (91)	16 (9)	
Necessita cuidador para administrar o AO			0.0001
Sim	13 (38)	21 (62)	
Não	181 (96)	7 (4)	
Tem preocupação com o medicamento (AO)			0.0073
Sim	73 (80)	18 (20)	
Não	121 (92)	10 (8)	
Têm medo de dependência do AO			0.0001
Sim	44 (73)	16 (27)	
Não	150 (93)	12 (7)	
O AO interfere na QVD			0.0012
Sim	42 (75)	14 (25)	
Não	152 (92)	14 (8)	
Deixa de comprar o AO por falta de dinheiro			0.0479
Sim	86 (83)	18 (17)	
Não	108 (91,5)	10 (8,5)	
<b>Relacionadas ao Sistema de Saúde</b>			
Recebe orientação equipe do CHC com os AO			0.0032
Sim	163 (91)	17 (9)	
Não	31 (74)	11 (26)	

FONTE: O autor (2016).

NOTA: AO, Antineoplásico Oral; CHC, Complexo do Hospital de Clínicas; QVD, Qualidade de Vida Diária; Teste utilizado: qui-quadrado para as variáveis dicotômicas

Ao analisarmos a influência das crenças, dificuldades e necessidades dos pacientes identificamos que (21%;  $p = 0.0009$ ) dos não aderentes esqueceram de tomar o medicamento para o tratamento do câncer, valor que atinge a casa de (33%;  $p = 0.0001$ ) quando necessitaram ingerir o fármaco várias vezes ao dia, como ocorre com os tratamentos com a capecitabina, a flutamida e a hidroxiuréia. Dos pacientes que relataram a necessidade de um cuidador para auxiliar na tomada dos AO (62%) foram não aderentes ( $p = 0.0001$ ). Dos pacientes que responderam afirmativamente quanto a existência de preocupação com a utilização dos AO (20%) foram não aderentes ( $p = 0.0073$ ) e (27%) daqueles que têm medo de ficar dependente do AO também foram não aderentes ( $p = 0.0001$ ). Dos pacientes que acreditam que os AO interferem na qualidade de vida diária – QVD (25%) foram não aderentes, ( $p = 0.0012$ ). Quando perguntado se o paciente teria recursos financeiros para adquirir o

AO caso não recebesse na Instituição (17%) afirmaram que não comprariam, ( $p = 0.0479$ ). Em relação a interferência do sistema de saúde na adesão, ao serem perguntados se “recebiam orientações sobre os AO por parte da equipe do CHC” (26%) dos pacientes não aderentes, responderam negativamente a este questionamento, ( $p = 0.0032$ ). As orientações sobre os AO são realizadas por vários profissionais, entre eles o médico, a enfermeira, o farmacêutico e os técnicos de enfermagem e farmácia em diferentes espaços e períodos do tratamento.

Com os resultados obtidos das análises univariadas foi realizado a análise multivariada, para identificar as variáveis que influenciaram na adesão ao tratamento dos pacientes avaliados. Os resultados com valor estatisticamente significativo (valor de  $p < 0,05$ ) estão descritos na Tabela 11, abaixo:

TABELA 11 – RESULTADO DA ANÁLISE MULTIVARIADA – REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES QUE POSSUEM INFLUÊNCIA SIGNIFICATIVA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS NO CHC

<b>Variáveis</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Valor p</b>
Idade	0,228952	0.0060
Insônia	5,98559	0.0006
Preocupação com o tratamento	3,56934	0.0159
Esquecimento de tomar o AO	0,271557	0.0172
Esquece de tomar AO quando multidose	0,207987	0.0068
Não compra AO por falta de dinheiro	0,216549	0.0041
Recebe ajuda equipe tomar AO	0,162056	0.0015
		$R^2 = 27,63$

Nota: AO, Antineoplásico Oral.

FONTE: O autor (2016).

Na regressão logística foi possível identificar que sete variáveis independentes, avaliadas na nossa pesquisa, foram responsáveis por 27,63% da não adesão dos pacientes do CHC.

Das variáveis sociodemográficas somente a idade apresentou interferência, já que os pacientes idosos demonstraram ser menos aderentes em relação àqueles pertencentes as demais faixas etárias. A insônia foi a variável que demonstrou influência mais significativa na não adesão aos AO, com um risco seis vezes maior de má adesão para os pacientes que apresentaram esse evento adverso. Em relação ao paciente, as variáveis importantes foram o esquecimento, a preocupação com o tratamento e a falta de recursos financeiros para a aquisição de medicamentos não disponibilizados no SUS. A relação com os profissionais de saúde também apresentou influência no cumprimento do tratamento.

## 6. DISCUSSÃO

A adesão ao tratamento farmacológico é descrita como uma questão comportamental, multidimensional e não existe, na literatura atual, um consenso sobre os fatores que podem influenciá-la.

No Brasil, a adesão ao tratamento com terapia antineoplásica oral não é muito estudada, fato é que existem pouquíssimos trabalhos publicados sobre o tema. Nesta pesquisa avaliamos uma amostra (n= 222) de pacientes portadores de neoplasias malignas, em sua maioria de câncer de mama, próstata e síndromes mielodisplásicas. As variáveis sociodemográficas estudadas foram idade, sexo, etnia, estado civil, escolaridade, com quem vivem e número de pessoas que vivem no mesmo ambiente, se possui cuidador, ocupação e modo de vida, renda familiar, religião, cidade e estado de origem. As variáveis foram definidas pela importância que apresentam no risco de ocorrência da doença e dos fatores associados à má adesão. Essa constatação é justificada ao identificarmos que, segundo o documento *World cancer report 2014*, que tem como base as informações coletadas pelo projeto Globocan 2012, coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC), estimou que para a região da América Latina e do Caribe, em 2012, o câncer de próstata seria o mais comum para os homens, com 28,6% de todos os casos esperados enquanto que, para as mulheres, o câncer de mama ocuparia essa mesma posição, com 27% dos casos. No Brasil, a estimativa para o biênio 2016-2017 segue o mesmo padrão de incidência destas regiões (IARC, 2014; INCA, 2015).

Em relação à adesão ao tratamento existe uma relação positiva significativa entre esses parâmetros e o acesso à informação, ao medicamento, a presença e ao número de comorbidades e a polifarmácia e, por consequência, a presença de reações adversas ao tratamento e a necessidade de internação hospitalar.

Em 2015 uma revisão geral do assunto foi conduzida incluindo 159 estudos com abordagens qualitativas, de tecnologias aplicadas à adesão farmacológica e intervencionista, envolvendo pacientes crônicos, com idade superior a 18 anos, em uso de medicamentos orais para HIV, HTA, DM, ICC, DPOC, câncer, osteoporose, asma, tuberculose, insuficiência renal, contraceptivos e antibióticos, entre outros. Ao final da pesquisa foram identificados quarenta e quatro fatores distintos que podem influenciar a adesão aos medicamentos orais. Entre eles estão os fatores

relacionados com as preferências e crenças sobre a saúde e o medicamento, experiências relacionadas com a farmacoterapia e o autocuidado, fatores pessoais, a prestação do cuidado recebido no sistema de saúde, fatores ligados ao tratamento, conhecimento dos fatores relacionados à doença e as condições de saúde e o apoio social (JOHNSON, 2015).

Apesar dos esforços da comunidade científica internacional, não existe um padrão ouro para definir o melhor método de calcular a adesão ao tratamento medicamentoso. Na literatura mundial são descritos métodos de avaliação direta e indireta, todos eles, sem exceção, com vantagens e desvantagens. De acordo com uma revisão realizada por Barillet (2015), que incluiu 48 estudos da área de oncologia com ênfase para câncer de mama e LMC, publicados a partir de 1990, a taxa de adesão pode variar de 14% a 100%, e essas discrepâncias podem estar relacionadas ao tipo de método aplicado e fatores relacionados ao paciente (BARILLET *et al.*, 2015).

O método de autorrelato obtido de pacientes com câncer de mama, em uso de terapia hormonal, quimioterapia ou terapia alvo-molecular promove variações de 38% a 97% no nível de adesão à farmacoterapia com estes tratamentos (BARILLET *et al.*, 2015). Em decorrência destas variações e da falta de um método seguro, o Instituto Nacional do Câncer, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Sociedade de Enfermagem em Oncologia dos USA, estabeleceram a adesão ao tratamento antineoplásico oral como uma prioridade (SPOELSTRA;SANSOUCIE, 2015).

## 6.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DA AMOSTRA – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Em relação à idade, sexo, raça, nível de escolaridade e etnia os resultados encontrados em revisão sistemática recente são contraditórios, pois alguns estudos apontam como fator favorável e outros como desfavorável à adesão (JOHNSON, 2015).

A média de idade dos pacientes do estudo foi de  $59,7 \pm 13,5$  anos. Brito (2014) avaliou 5.861 mulheres com câncer de mama em tratamento no INCA e identificou a idade média de  $(57,5 \pm 3,6)$  anos (BRITO;PORTELA;VASCONCELLOS,

2014). Bergsbaken (2016) publicou uma revisão sistemática de ensaios clínicos avaliando a adesão aos AO, com inclusão de 70 trabalhos e 45.118 pacientes. A média de idade foi de 60,1 (32,0 – 74,5) anos sendo que, 50,7% da amostra eram do sexo feminino (BERGSBAKEN *et al.*, 2016). Marques (2008), em estudo realizado em instituição particular na cidade de São Paulo, que incluiu 61 pacientes portadores de diferentes tipos de tumores, encontrou uma média de  $54,8 \pm 15,6$  anos (MARQUES;PIERIN, 2008). Oliveira (2012) encontrou, em estudo com 53 pacientes de câncer de mama, na cidade de Maceió, uma média de  $55 \pm 10,4$  anos (OLIVEIRA;MENEZES;GONÇALVES, 2012). Oliveira (2012) avaliou 40 pacientes em uso de AO para tratamento de doença onco-hematológica e identificou média de idade de 62 anos (30-85) (OLIVEIRA;QUEIROZ, 2012). Barthélémy (2015) avaliou 99 pacientes com tumores sólidos e identificou uma média de idade de 65,1 (41,8 – 91) anos (BARTHELEMY *et al.*, 2015). Wong (2014) acompanhou 30 pacientes em uso de AO que apresentaram idade média de 64,5 anos (WONG *et al.*, 2014). Segundo dados da *American Cancer Society* (2015), nos países desenvolvidos, a doença é diagnosticada em indivíduos com 65 anos ou mais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015), por outro lado, o resultado de uma meta análise realizada por Smith et al (2016) identificou as médias de 67 anos para o maior registro e de 39 anos para o menor (SMITH *et al.*, 2016). Uma pesquisa realizada com 3.781 beneficiários de plano de saúde dos USA indicou que, todos os pacientes estavam na faixa dos 70 anos sendo que, a maioria era caucasiana (KAISAENG;HARPE;CARROLL, 2014). Já Spoelstra (2015), em pesquisa com 30 pacientes de diversos tipos de tumores encontrou uma média de idade de 65,1 anos (intervalo de 48-83) (SPOELSTRA *et al.*, 2015). Wong (2014) acompanhou 30 pacientes com câncer e a média de idade foi de 64,5 anos (WONG *et al.*, 2014).

Segundo Oliveira (2015), a idade média do primeiro diagnóstico de câncer no Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, é de 51,9 anos. A menor idade foi identificada com o câncer de colo de útero (35,4) anos e a maior, no câncer de próstata (65,7) anos. O mesmo estudo não identificou diferenças significativas da faixa etária entre outros tipos de câncer e entre os gêneros (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Atualmente, existe um número cada dia maior de pacientes idosos, sobreviventes do câncer, que necessitam receber cuidado adequado para o tratamento do câncer. Para tanto, é necessário que os especialistas da área de



oncologia incorporem os princípios da medicina geriátrica. Desta forma, será possível individualizar o tratamento de acordo com as condições fisiológicas e funcionais de cada paciente (KLEPIN; RODIN; HURRIA, 2015). Para Barthélémy (2015) a idade não influenciou a adesão ao tratamento com hormonioterapia (BARTHELEMY *et al.*, 2015).

Em relação ao gênero, na presente pesquisa as maiores frequências foram para o sexo feminino (84%), raça branca (82,4%) e vivem com a família, esposo (a), filho(s), pais e irmãos (86,5%); somente (58%) relatou ser casado ou amasiado sendo que, a maioria indicou não necessitar de cuidador (93%) e residir no estado do Paraná (96,8%). Os achados de estudo com 5.861 mulheres com câncer mama na cidade do Rio de Janeiro indicou que (50,1%) viviam com um companheiro (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014). Os resultados de um estudo com 40 pacientes em tratamento onco-hematológico, na cidade do Rio de Janeiro, identificou que metade da amostra era do sexo feminino e (32,5%) relatou a presença de cuidador no uso da farmacoterapia (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012). Os resultados de uma meta-análise conduzida por Johnson (2015) identificaram uma relação positiva, para a adesão ao tratamento, quando existe o apoio familiar para ajustar as atividades familiares diárias às exigências do tratamento oncológico, tornando o paciente menos ansioso com a farmacoterapia, contrastando significativamente com aqueles que não contaram com esta posição familiar (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012; BOURMAUD *et al.*, 2015; JOHNSON, 2015).

Em relação à escolaridade (73%) indicou possuir até o ensino fundamental ou inferior. A presença de escolaridade igual ou superior ao ensino médio completo foi relatada por somente (27%) dos entrevistados. Para Brito (2014), um terço da amostragem (31,8%) apresentava escolaridade igual ou superior ao nível médio (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014). Quando avaliamos a renda dos entrevistados, identificamos que um número significativo dos pacientes (76%) indicaram receber valores iguais ou inferiores a 3 salários, (67%) são aposentados, pensionistas, afastados, ou recebem benefício sendo que, (51,5%) informou que vivem no mesmo ambiente entre 1 e 2 pessoas. Dados semelhantes foram identificados por Oliveira (2012) em que 25% da amostra avaliada apresentava nível educacional formal superior ao nível médio completo e a média de pessoas que viviam no mesmo ambiente foi de 3,55 (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012). Contrastando

com esses dados temos a pesquisa realizada por Marques (2008), cujos resultados apresentaram valores com diferenças significativas, principalmente nos quesitos relativos à escolaridade, ocupação e renda familiar. As maiores frequências do estudo foram para o gênero feminino (64%), raça branca (95,1%), casado (73,8%), nível superior (80,4%), em atividade produtiva (55,7%) e renda pessoal, onde, somente, (15,8%) da amostra recebia entre 1 a 5 salários mínimos sendo que, os maiores percentuais (36,8%) e (31,6%) encontravam-se na faixa entre 5 a 10 ou acima de 20 salários mínimos, respectivamente. Esses resultados são esperados considerando que as amostras avaliadas, apesar de serem nacionais, apresentam diferenças significativas em termos socioeconômicos, já que a pesquisa realizada por Marques foi em uma instituição particular, na cidade de São Paulo, maior centro financeiro do país. No estudo realizado por Oliveira (2012), estavam sem ocupação no momento da entrevista (88,5%) da amostra avaliada (OLIVEIRA;MENEZES;GONÇALVES, 2012).

Bourmaud *et al.* (2015), realizaram estudo com pacientes em uso de capecitabina para tratamento de câncer colorretal ou mama estadio local avançado ou metastático sendo a maioria do sexo feminino (92%), com câncer de mama (87%) e somente 21% tinha atividade profissional (BOURMAUD *et al.*, 2015). Outro estudo realizado no Brasil, em Vitória, Espírito Santo, com 270 mulheres com câncer de mama em tratamento com tamoxifeno encontrou 65,9% pacientes estavam entre a faixa etária dos 40 aos 60 anos, 63,7% eram casadas, 35,6% com ensino fundamental incompleto, 55,2% eram católicas e 47,8% pertenciam à classe D, isto é, recebem entre 1 e 3 salários mínimos (LEITE *et al.*, 2011).

Segundo Oliveira (2015), na Pesquisa Nacional de Saúde para o Brasil, realizada em 2013, a prevalência do câncer foi maior (7,7%; 5,9 – 9,4) na faixa etária acima de 75 anos, somente 3% (2,2 – 3,8) dos indivíduos com a doença referiram ensino superior e houve maior prevalência entre as pessoas da raça branca (2,6%; 2,3 – 3,0). O câncer de próstata (36,9%; 29,5 – 45,0) e o de mama (23%; 18,8 – 27,8) foram os mais citados entre homens e mulheres, respectivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Em relação à religião, a amostra apresentou frequência maior (64,5%) de católicos, seguida pelos evangélicos com (27,5%) e outras religiões (8,1%) assim distribuídos: espíritas (7), adventistas (6), ateus (2), umbanda (1), protestante (1) e

testemunha de Jeová (1). Os resultados descritos por Leite (2011) realizado com mulheres em uso de tamoxifeno também apontaram a religião católica como a mais frequente (55,2%), seguida pela evangélica (38,5%) (LEITE *et al.*, 2011).

## 6.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS CUIDADOS NO SUS E O ACESSO À FARMACOTERAPIA

Em relação ao acesso aos medicamentos utilizados, somente (43%) dos pacientes pesquisados informou que recebe todos os medicamentos que necessita através do SUS sendo que, (20,3%) dos pacientes recebem a visita de um membro da equipe de saúde, em seu domicílio, mensalmente. Uma pesquisa publicada por Viana (2015) avaliou o acesso a medicamentos de 27.333 idosos no Brasil. Destes, 86% relatou ter acesso a todos os remédios de uso contínuo na última vez que necessitaram. O tipo de acesso ficou assim distribuído: 31,1% gratuito, 43,6% através de aquisição com recursos pessoais e 11,2% relataram acesso misto, isto é, parte dos medicamentos foi recebida gratuitamente e parte foi adquirida com recursos pessoais. Neste estudo, a maior prevalência de acesso misto para obtenção dos medicamentos ocorreu na região Sul do país (15,1%), envolvendo idosos que residem na zona rural (13%) (VIANA *et al.*, 2015).

Segundo Kaisaeng (2014), os altos custos dos antineoplásicos orais são o principal fator para a não adesão ao tratamento, razão pela qual, em 2006, foi implantado nos USA um programa denominado "*Medicare Parte D*" cujo objetivo era tornar mais acessível os medicamentos sujeitos a receita médica, evitando, desta forma, atrasos ou suspensões destes tratamentos (KAISAENG; HARPE; CARROLL, 2014).

Em pesquisa realizada por Kaisaeng (2014), os americanos que participam do plano de saúde denominado "*Medicare Parte D*" desembolsaram US\$ 1.080,40 para o tratamento anual com o anastrozol e U\$ 1.131,50 para o letrozol sendo que destes, (58,49%) dos usuários do anastrozol e (64,38%) do letrozol atrasaram ou interromperam seus tratamentos (KAISAENG; HARPE; CARROLL, 2014). Considerando o valor do salário mínimo no Brasil (R\$ 724,00 no período da pesquisa) e os custos que estes pacientes necessitam contemplar com a renda disponível, existe uma grande probabilidade de que as taxas da adesão ao

tratamento com os AO seriam fortemente afetados, caso não houvesse o fornecimento gratuito pelo SUS. Dos pacientes estudados, (53,2%) nunca receberam a visita de um agente de saúde em seu domicílio e (10,5%) indicaram nunca procurar uma UBS para atendimento. A grande maioria dos pacientes (88%) indicaram comparecer, na data marcada, na consulta agendada no SAM-16 e somente (17%) dos pacientes do estudo indicaram ter consulta com o médico oncologista em período superior a 6 meses.

As pesquisas apontam os custos do tratamento como um fator negativo para a adesão aos tratamentos em geral, de forma especial no câncer. Da mesma forma que existe uma relação positiva quando há uma boa relação entre os provedores do cuidado e os pacientes (NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; KAISAENG;HARPE;CARROLL, 2014; JOHNSON, 2015; SPOELSTRA;SANSOUCIE, 2015; TIPTON, 2015). A legislação brasileira assegura a entrega gratuita dos antineoplásicos de uso oral para os pacientes atendidos pelo SUS (BRASIL, 2015b). Para os pacientes atendidos pelos Planos de Saúde Complementar, a partir de janeiro de 2014, a ANS definiu uma lista de 37 medicamentos antineoplásicos orais que também deverão ser entregues sem custos aos seus usuários (BRASIL, 2015a). Desta forma, seria de se esperar que não houvesse dificuldade de cunho financeiro para os pacientes não aderentes.

Para Viana (2015), o acesso aos medicamentos de uso crônico no Brasil apresenta características diferentes quando avaliado pelos aspectos socioeconômicos, demográficos e de saúde uma vez que, mais de 50% da amostra analisada realizou a compra de todos os medicamentos que necessitavam e 22% dos idosos, com quatro ou mais doenças crônicas, não possuem acesso ao tratamento (VIANA *et al.*, 2015).

Segundo dados do IBGE (2015), o consumo final de bens e serviços de saúde pelos brasileiros, em 2013, foi de 8% do produto interno bruto (PIB), isto é, R\$ 424 bilhões. Deste montante, o consumo das famílias foi de R\$ 223 bilhões, R\$ 190 bilhões foram as despesas do governo e R\$ 6 bilhões foi o consumo das instituições sem fins lucrativos a serviço das famílias. Neste ano, o percentual dos custos relativos aos serviços de saúde foi (77%) e os medicamentos representaram os (20,6%) restantes. (IBGE, 2015). Para Andrade (2011) os brasileiros gastam uma

média de 19% da renda familiar em saúde sendo que, 74,2% da população depende exclusivamente do SUS para realização destes cuidados (ANDRADE, 2011).

A obrigação de adquirir os medicamentos de que necessita acaba por comprometer a renda familiar de muitos brasileiros, prejudicando ainda mais a manutenção das necessidades básicas da população (VIANA *et al.*, 2015).

Segundo Andrade (2011) o Brasil não atende o preceito básico constitucional de acesso universal a saúde, existindo um longo caminho a ser percorrido para que ocorra a efetivação do direito da população e o cumprimento do dever do Estado. Ainda, segundo a autora, a Constituição Federal de 1988, assegura o princípio da universalidade, isto é, as ações previstas no SUS devem modificar as desigualdades na assistência à saúde de toda a população, sem discriminação ou cobrança (ANDRADE, 2011), mas ainda hoje, existe uma imensa disparidade entre o que é ofertado e o que é necessário. Um exemplo deste descompasso, determinado pelo próprio governo, é o estabelecimento de fornecimento distinto entre os AO preconizados para utilização no SUS daqueles previsto pela ANS, em 2015, para os pacientes detentores de planos de saúde complementar (BRASIL, 2015a; b). Dados fornecidos por Antonio Brito, presidente executivo da Interfarma, indicam que, no Brasil, 74% dos medicamentos são adquiridos pela população que necessita desembolsar recursos financeiros pela ausência de cobertura universal no SUS. Com isto, os medicamentos de alto custo não estão acessíveis à maioria da população (IHS, 2015).

### 6.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO MÉDICO E A DOENÇA

Em relação à neoplasia tratada (69,4%) apresentaram câncer de mama, seguida por síndrome mielodisplásica (16,7%), próstata (10,4%), câncer colorretal (2,6%) e ovário (0,9%). Destes, apenas (33%) apresentaram doença inicial sendo que, (42,3%) apresentaram metástase. A maior incidência das metástases (27,7%) foi óssea, seguida de (13,8%) tumor localmente avançado e (10,7%) pulmonar. No estudo realizado por Brito (2014) com 5.861 mulheres com câncer de mama, (40,45%) da amostra estava em estadió não curável (III e IV) (BRITO;PORTELA;VASCONCELLOS, 2014). Segundo Spoelstra *et al.* (2015), em pesquisa envolvendo 30 pacientes de diferentes tipos de tumores, a maioria dos

pacientes da pesquisa (n=21) estavam em estágios avançado (III ou IV) da doença (SPOELSTRA *et al.*, 2015). Para Wong (2014), a maioria dos pacientes estava no estágio III (37%), seguido do estágio IV (27%) e do II (20%) (WONG *et al.*, 2014).

#### 6.4 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO DE USO ORAL

Em relação ao medicamento antineoplásico (TA) utilizado no momento da entrevista (46%) utilizaram o tamoxifeno, seguido pelos inibidores da aromatase - anastrozol e letrozol (17%) e hidroxiuréia (17%), a capecitabina e flutamida, ambos com (10%). Os fármacos estudados na presente pesquisa são prescritos como terapia endócrina adjuvante, neoadjuvante, quimioterapia adjuvante, paliativa ou como manutenção.

Para Marques (2008), os medicamentos mais utilizados foram a capecitabina (37,7%) e a hormonioterapia (24,5%) (MARQUES;PIERIN, 2008). Barthélémy (2015) avaliou uma amostra de 99 pacientes com tumores sólidos sendo que, a capecitabina foi o medicamento mais prescrito para o tratamento de câncer de mama e cólon (25%), seguido pelo anastrozol (20%), tamoxifeno (9%) e letrozol (7%) enquanto a abiraterona (14%) foi a mais prescrita para o câncer de próstata (BARTHELEMY *et al.*, 2015).

Dos pacientes da pesquisa, (52%) indicaram já ter interrompido o tratamento com a TA sendo que, (82%) referiram que a interrupção ocorreu entre uma e três vezes e (18%) com quatro ou mais. O tempo de interrupção variou de 1 a 15 dias para (34%) dos pacientes e (14%) dos entrevistados tiveram interrupção acima de 60 dias. O maior motivo (50%) para a pausa ocorreu em decorrência da falta do antineoplásico na FAPE, seguida de (20%) problemas pessoais e somente em (9%) dos casos estudados o médico solicitou a suspensão do tratamento do câncer pela presença de RAM. No estudo realizado por Oliveira (2012), na cidade de Maceió, (20,8%) dos pacientes indicaram interrupção e apontaram a falta do medicamento na instituição como a razão, sendo que o tempo de espera relatado foi de 15 dias, no máximo. A taxa de não adesão identificada foi de (47,2%) em decorrência de causas não intencionais (OLIVEIRA;MENEZES;GONÇALVES, 2012). Apesar de haver contradição da literatura internacional, vários estudos apontam a presença de

RAM como fator limitador na adesão a TA e que, a gestão dos eventos adversos ao medicamento (EAM) representam a maior parte das intervenções realizadas (WEINGART *et al.*, 2008; GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; WONG *et al.*, 2014; JOHNSON, 2015; SPOELSTRA; SANSOUCIE, 2015; TIPTON, 2015). Uma revisão sistemática sobre morbidade e mortalidade relacionada a medicamentos no Brasil apontou os antineoplásicos e imunomoduladores como responsáveis por (4,2%) dos casos de EAM e (9%) das RAM notificadas (SOUZA *et al.*, 2014).

O número de dias transcorridos entre a solicitação da APAC, pelo médico prescritor, e a liberação do primeiro ciclo (mês) de tratamento pela FAPE, com a TA utilizada no momento da entrevista, apresentou uma mediana de 9 (intervalo de 6-17) dias. No momento da entrega do medicamento o paciente recebe, por parte dos técnicos de farmácia, orientações gerais sobre os critérios para a liberação mensal dos produtos, preferentemente até o dia 20 de cada mês, devido aos prazos estabelecidos para o envio do faturamento junto ao SUS e, para utilizar o medicamento após uma refeição principal. Dos pacientes estudados (22%) indicaram que ocorreu aumento da dose e (24%) redução da dose da TA utilizada sendo que a mediana calculada para dias de utilização do medicamento foi de 464 dias, com intervalo interquartil de 146 a 1165 dias enquanto que, Marques (2008), encontrou uma média de  $8,6 \pm 14,8$  meses (263 a 451 dias) de tratamento com os AO (MARQUES; PIERIN, 2008).

A grande maioria dos pacientes (75%) informou que tinham dúvida sobre a doença e o tratamento utilizado sendo que (77%) desejaram conhecer e entender melhor essas informações. Segundo Oliveira (2012) apesar de (52,5%) dos pacientes avaliados indicarem que foram orientados, pelos profissionais de saúde, sobre a forma de utilização dos medicamentos, apenas (17%) o fizeram de forma correta (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012). Uma pesquisa realizada na França com 201 pacientes identificou que (92%) da amostra declarou estar “bem informada” sobre a doença e destes, (87%) indicou o médico como responsável pelas orientações recebidas. A entrega de material educativo impresso foi mais frequente para os pacientes em uso dos inibidores da tirosina kinase do que de hormonioterapia e quimioterapia (69% contra 23%;  $p = 0.0001$ ), mas não foram lidos ou utilizados por 4 e 1% dos pacientes destes grupos, respectivamente (BARTHELEMY *et al.*, 2015).

Segundo Spoelstra (2015), em uma revisão recente da literatura sobre adesão à farmacoterapia, os melhores resultados são apresentados nos estudos em que o monitoramento da farmacoterapia está associado ao *feedback*, inclusive para os pacientes com câncer (SPOELSTRA;SANSOUCIE, 2015; TIPTON, 2015). Segundo Bourmaud (2015), 34,2% dos pacientes buscaram mais informações sobre o tratamento e 68,4% reorganizaram suas atividades diárias para se adequar a administração do medicamento. Os especialistas indicam como fator favorável à adesão, educar os pacientes sobre a gestão da terapia. O desafio para as equipes de saúde é de, no início do tratamento, identificar os pacientes com problemas de adesão e propor intervenções capazes de reduzir a falta de adesão e realizar a monitorização dos efeitos adversos (WEINGART *et al.*, 2008; GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; BOURMAUD *et al.*, 2015; TIPTON, 2015).

A complexidade e o conhecimento sobre o tratamento são relatados de forma contraditória em muitos estudos, sendo mencionados tanto como fator positivo ou negativo na adesão, mas não há um consenso sobre a influência destes fatores (GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; JOHNSON, 2015).

No Brasil, o Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, do Ministério da Saúde, define no Anexo I do Manual de Bases Técnicas do Sistema de Informações Ambulatoriais para a Oncologia que, o farmacêutico deverá orientar todos os pacientes em uso de TA através da aplicação do "Roteiro para Termo de Esclarecimento e Responsabilidade" e prestar "Informações ao Doente sob Terapia Antineoplásica Domiciliar". As informações devem abranger o medicamento prescrito, como deverão proceder para fazer o uso correto, os efeitos colaterais mais sérios e mais comuns aguardados e quais medidas podem ser adotadas para minimizar esses efeitos e, nos casos de maior risco, qual a conduta que o paciente deverá adotar.

Essa normatização foi instituída através da Portaria SAS/MS 420/2010, mas em nossa instituição, ainda não foi possível implantar essas orientações em decorrência da carência de profissional farmacêutico para executar essas e outras ações relacionadas à Atenção Farmacêutica em Oncologia. Infelizmente, no Brasil, esta não é uma realidade restrita a esta Instituição, fato que coloca em risco a saúde dos pacientes e não valoriza os gastos assumidos pelo Governo Brasileiro na Atenção Oncológica em razão de que, somente o acesso ao fármaco não é



suficiente para assegurar o uso correto da terapia bem como, atingir as metas e os resultados almejados/planejados em saúde.

Um grupo de farmacêuticos especialistas em oncologia dos USA e Europa, liderados pela Dra. Susan Goodin, da Divisão de Ciências Farmacêuticas do Instituto do Câncer de New Jersey publicou, em 2011, as diretrizes de segurança estabelecidas no Painel Internacional de Especialista que tratou do tema “manipulação segura de agentes quimioterápicos orais na prática clínica”, indicando os pontos que necessitam ser implementados nas etapas de fabricação, comercialização, instituições de saúde, pacientes e cuidadores a fim de garantir o uso seguro e apropriado destes medicamentos (GOODIN *et al.*, 2011). O resultado desta pesquisa indicou que, em todos os processos, existem melhorias significativas que devem ser realizadas, principalmente, nas áreas de comunicação e educação, entre elas, informações descritas nas bulas precisam ser mais claras e completas, a capacitação dos profissionais de saúde, a orientação, educação e acompanhamento dos pacientes em uso destes produtos através do uso de novas tecnologias (GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

Dos pacientes estudados (44%) indicou fazer uso de outros tratamentos que não aqueles indicados pelo oncologista. O maior percentual de pacientes em uso de terapia alternativa (30%) indicou a religião, (26%) os remédios caseiros, (25%) a fisioterapia e (16%) a homeopatia como forma de complementar o tratamento para o câncer. A acupuntura, florais e massagem foram os menos citados (3%). O resultado apresentado está coerente com a condição socioeconômica dos entrevistados. Considerando que a grande maioria recebe até três salários mínimos e deste valor necessitam suprir as demandas de moradia, alimentação, transporte, vestuário e remédios, entre outros, não é de se estranhar que alternativas mais dispendiosas como a fisioterapia, florais e massagens não tenham sido mais mencionadas. Nesta pesquisa a religião católica (64,5%) foi a mais prevalente seguida da evangélica (27,5%). Para Marques (2008), as terapias alternativas estiveram presentes em (42,6%) dos entrevistados sendo que, a massagem (34,6%), os rituais religiosos (26,9%), ioga e meditação (19,2%), remédios caseiros e chás e a homeopatia (15,3%) foram os mais mencionados (MARQUES; PIERIN, 2008). Tanto no catolicismo quanto nas igrejas evangélicas existe um espaço significativo de acolhimento aos doentes e a fé está sendo estudada como um fator importante ao

bem estar dos pacientes. Considerando as características dos nossos entrevistados, é possível entender que a religião e os remédios caseiros tenham aparecido como primeira opção de alternativa ao tratamento alopático preconizado para estas doenças. Da mesma forma, os resultados apresentados por Marques (2008) e os obtidos na presente pesquisa demonstram que, apesar das diferenças econômicas, existe uma influência das religiões e dos costumes populares, na sociedade brasileira, relacionado aos cuidados com a saúde.

Para Weingart (2008), o uso de produtos a base de plantas e suplementos alimentares devem ser monitorados, pois podem levar a consequências imprevisíveis em termos de eficácia do tratamento e causar toxicidades não previstas. O risco de IM e RAM podem ocorrer em decorrência do uso de outros fármacos ou terapia complementar, razão pela qual é fundamental que ocorra a reconciliação da farmacoterapia a fim de realizar os ajustes e orientações necessárias (WEINGART *et al.*, 2008; GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

## 6.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERFIL NOSOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

O câncer de mama e próstata acometem indivíduos adultos, normalmente na faixa etária acima dos 50 anos e que apresentam outros problemas de saúde associados. Essa população necessita utilizar vários medicamentos elevando, desta forma, o risco de ocorrência de IM e de RAM. As IM podem ocorrer entre os fármacos, alimentos, suplementos alimentares ou outros produtos utilizados para o controle e tratamento das situações de saúde. Já, as RAM estão associadas à idade, ao número de comorbidades e a polifarmácia.

A presença de alergia foi relatada por (29%) dos entrevistados e os três grupos farmacológicos mais mencionados como responsáveis por essa condição foram os antibacterianos sistêmicos e os analgésicos, ambos com (23,2%) dos casos reportados e a terapia endócrina com (7,6%). Em relação à origem da alergia (91%) dos pacientes mencionou os medicamentos como fator causador.

Dos pacientes entrevistados, (88%) indicaram a presença de outras comorbidades, a mediana foi 2 com intervalo interquartil de 1 a 4. As três

comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão (49,5%), depressão (30,2%) e hiperlipidemias (24,3%). Ainda em relação a este tópico, (55,4%) dos pacientes relataram presença de doença do aparelho circulatório, seguida (44,6%) pelas doenças endócrinas, nutricionais ou metabólicas e (34,7%) pelos transtornos mentais ou comportamentais. Segundo Nightingale (2015), em estudo que avaliou 248 idosos com câncer, as doenças cardiovasculares são as mais frequentes, relatadas por 92,7% dos pesquisados, seguida pelas reumatológicas com 65,32% e as endócrinas com 47,2%(NIGHTINGALE *et al.*, 2015).

O número de medicamentos utilizados apresentou uma mediana de 5, com intervalo interquartil de 3 a 8,5 sendo que os três medicamentos mais utilizados foram omeprazol (38,7%), AAS (28,4%) e paracetamol (21,6%). Apesar de ser uma amostra pequena (n=30), em pesquisa realizada por Wong (2014), a média de comorbidade presente foi de 2,8 (variação, 0-12) sendo as mais comuns a hipertensão (50%), dor crônica (43%) e o diabetes (37%) e o número médio de medicamentos foi de 12,7 (variação de 3-26) (WONG *et al.*, 2014). Um estudo realizado por Spoelstra *et al.* (2015), identificou nove comorbidades, tendo uma média de 2 (DP = 1,7) por paciente. Os problemas mais comuns relatados foram a HTA e as doenças cardíacas e os pacientes relataram interferência do tratamento com os AO e a autogestão das demais condições de saúde. A redução na dosagem do medicamento foi identificada em um terço da amostra em decorrência dos EAM ou da progressão da doença (SPOELSTRA *et al.*, 2015).

A presença e a gestão das comorbidades associada ao câncer tem sido uma preocupação dos especialistas influenciando na sobrevida, na qualidade de vida e no aumento dos custos. Com o envelhecimento existe uma maior probabilidade do paciente apresentar comorbidades já no diagnóstico ou desenvolvê-la no decorrer do curso da doença (MENESES *et al.*, 2015; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016); entre as doenças de maior prevalência estão a hipertensão, o diabetes, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças crônicas que incidem nesta faixa etária sendo que, as mulheres com câncer de mama estão mais propensas a relatar comorbidades do que os demais pacientes com câncer (MENESES *et al.*, 2015).

Outro fator complicador na identificação, avaliação e determinação da influência das comorbidades em relação ao tratamento do câncer é a frequente

exclusão destes pacientes nos estudos clínicos (SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016).

Todos os pacientes entrevistados na presente pesquisa indicaram a presença de RAM com média de  $15,2 \pm 7$ . A dor (74,8%) foi a mais frequente, seguida de edema (48,6%) e alteração do humor (43,7%). Para Spoelstra et al (2015), que incluiu 28 pacientes em cinco intervenções distintas, o número de sintomas variou de 0-10, sendo que a média variou de 5,1-5,6 (DP = 2,2-2,5), a fadiga foi o mais frequente, seguido pela demência e formigamento e distúrbios do sono, que estavam presentes em mais de 50% das avaliações. Com percentual de 33% identificou a presença de dor, diarreia, desconforto, inchaço, dor e vermelhidão das mãos e pés, falta de apetite e falta de ar (SPOELSTRA *et al.*, 2015).

Um estudo brasileiro também evidenciou a presença da RAM sendo que, 30% da amostra estudada estavam no primeiro ano de tratamento com tamoxifeno, e 86,3% relataram a ocorrência de EAM. Os principais efeitos colaterais relatados foram o fogacho (61,1%), aumento de peso (48,1%) alterações visuais (33,3%) e náuseas e vômitos (26,7%) (LEITE *et al.*, 2011). Um estudo desenvolvido na França em 2015 com pacientes em uso de capecitabina identificou que 62,5% apresentaram eventos adversos importantes. Alguns destes eventos foram causados por sobredose do medicamento já que os pacientes tinham receio de relatar os efeitos colaterais ao oncologista e este indicar a interrupção do tratamento. Os pacientes de câncer têm uma grande expectativa com a eficácia da capecitabina e, muitos, evitam relatar as reações adversas ocorridas por receio de interrupção do tratamento. Este comportamento pode levar a riscos graves de toxicidade indicando que os pacientes necessitam ser orientados sobre este assunto (BOURMAUD *et al.*, 2015).

Esses dados demonstram que as doenças cardiovasculares, endócrinas, mentais e a dor são as condições de saúde que mais devemos encontrar nesta população e, por consequência, um número significativo de pacientes polimedicados, com risco de apresentarem IM e RAM que necessitam ser monitoradas (MENESES *et al.*, 2015; SARFATI;KOCZWARA;JACKSON, 2016).

## 6.6 VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS FERRAMENTAS DE ADESÃO

Na literatura internacional é possível localizar um número significativo de ferramentas para avaliar a adesão, mas não há um padrão ouro estabelecido que assegure os resultados encontrados em termos de sensibilidade e especificidade. Na área de oncologia a situação não é diferente. Para Spoelstra (2015), a *Morisky Medication Adherent Scale* (MMAS) e a *Adherence Estimador* são úteis para prever o risco de não adesão enquanto que, a *Adherence Starts With Knowledge* (ASK®)-12 e a *Brief Adherence Rating Scale* (BARS) fornecem a taxa de adesão (SPOELSTRA;RITTENBERG, 2015).

O resultado de uma revisão sistemática, que incluiu 70 ensaios clínicos com antineoplásicos orais, cujo objetivo era medir a frequência de adesão e o tipo de avaliação realizada, identificou uma inconsistência entre a frequência de e o método empregado. Somente 20% dos estudos avaliados apresentaram a avaliação da adesão como desfecho primário. O método mais aplicado foi a contagem dos comprimidos, identificado em 9 dos 14 estudos, além do autorrelato do paciente e o diário de medicamento. Os métodos de avaliação e a definição de adesão variaram entre os ensaios (BERGSBAKEN *et al.*, 2016).

No presente estudo foram utilizadas três escalas distintas. Uma delas foi a escala de *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS), cujo objetivo é avaliar o nível de adesão dos pacientes em situações crônicas de saúde. Segundo o autor, os pacientes que apresentam valores de escore 12 são os que apresentam a melhor adesão ao tratamento farmacológico proposto. A escala *Beliefs About Medications* (BMQ) mede as crenças em relação à doença e o comportamento de adesão. Já a escala de Fatores que Podem Influenciar a Adesão ao Tratamento, proposta e validada no Brasil, especificamente para pacientes com câncer, também mede fatores e atitudes sobre a adesão. Tanto o instrumento proposto por Marques quanto o ARMS mede a atitude do paciente frente à condição de aderir ou não ao tratamento proposto. Já o BMQ, é visto como um instrumento complementar aos anteriores, pois demonstra a tendência do paciente em relação à adesão.

Através do Instrumento ARMS foi possível identificar os pacientes com risco de má adesão quando responderam com as alternativas de “às vezes”, “quase sempre” ou “sempre” as seguintes perguntas “esquece de tomar seus

medicamentos?”, com (42,4%); “decide não tomar seus remédios naquele dia?”, com (16,3%); “esquece de ir à farmácia pegar seus medicamentos?”, com (12,7%); “deixa acabar seus remédios?”, com (17,6%); “deixa de adquirir seu medicamento por causa do preço muito caro?”, com (46,9%) e, por último, “se antecipa e busca seu medicamento na farmácia antes mesmo de acabar seu medicamento em casa?”, a grande maioria dos entrevistados (80,2%) respondendo que “nunca”.

Os resultados encontrados para a escala de ARMS, com somatória final superior a doze, atingiu (79,7%) dos entrevistados, indicando que a grande maioria dos pacientes apresentou algum tipo de dificuldade na adesão aos AO. Por outro lado, quando avaliamos os valores superiores a vinte e quatro obtemos que, apenas, (3,2%) dos pacientes apresentam problemas potenciais de não adesão. Para os pacientes que obtém escores acima deste valor existe um indicativo de dificuldade na adesão, mas até o momento, não há um consenso que indique o nível de dificuldade para os valores intermediários. Entende-se que a pior adesão ocorre com os indivíduos que atingem escore de 48 ou valores próximos ao limite superior.

Os resultados do Instrumento BMQ demonstraram que as preocupações estão presentes em um número importante de pacientes. Isso pode ser evidenciado quando paciente responde que “concordam” para: “ter de tomar esses remédios me preocupa”, com (41%); “às vezes os efeitos em longo prazo destes medicamentos me preocupam”, com (36,9%) e “estes medicamentos me dão efeitos secundários desagradáveis, com (59,9%). Responderam que “concordam” ou “não tem certeza” para as seguintes questões: “às vezes me preocupo em ficar muito dependente destes medicamentos”, com (33,8%); “estes medicamentos perturbam minha vida”, com (28,8%) e “estes medicamentos são um mistério para mim”, com (17,2%). Por outro lado, quando avaliamos as respostas relativas à necessidade do tratamento os pacientes responderam que “não tem certeza” ou “discorda” para as seguintes perguntas: “a minha vida seria impossível sem estes medicamentos”, com (27,5%); “a minha saúde no futuro dependerá destes medicamentos”, com (17,6%) e, finalmente, (8,6%) para “estes medicamentos protegem-me de ficar pior”. Em relação à escala BMQ, a preocupação com o uso dos AO suplantou a compreensão de sua necessidade para (15,3%) dos pacientes. No resultado geral, a razão obtida da relação entre a necessidade e a as preocupações em relação ao tratamento do

câncer apresentou uma mediana de 1,5, indicando que os pacientes compreendem a necessidade de utilização desta medicação.

Nesta pesquisa, os resultados encontrados com o Instrumento ARMS foram contraditórios dos apresentados pelos outros dois Instrumentos. Os resultados do BMQ foram semelhantes aos obtidos com o terceiro instrumento onde, somente (12,2%) dos entrevistados apresentaram “pouca dificuldade” e (0,5%) “moderada dificuldade” de adesão à terapia farmacológica proposta pelo oncologista. A soma total do instrumento proposto por Marques atingiu uma mediana de 27 pontos, com quartil 75 de 31, ficando abaixo da linha de corte que indica algum grau de dificuldade na adesão, que seriam para os valores superiores a 34 pontos. Desta forma foi possível identificar que o Instrumento ARMS é muito sensível para a identificação de pacientes que apresentam qualquer problema na adesão, do mais simples ao mais complexo, enquanto que o Instrumento Marques apresentou maior especificidade em identificar os pacientes com reais problemas na adesão ao tratamento oral. O Instrumento ARMS separou os pacientes com adesão ideal dos demais enquanto que o Instrumento Marques identificou os pacientes com dificuldade de adesão ao longo do tratamento.

Ao avaliarmos os resultados obtidos com os três Instrumentos foi possível identificar que melhorando a comunicação, fornecendo informações e treinamento, realizando o acompanhamento e o *feedback* individualizado é possível reduzir o nível de preocupação e a influência das crenças dos pacientes, fatores que possuem grande influência na adesão ao tratamento com os AO. O farmacêutico precisa integrar-se, de forma definitiva, junto à equipe e ao paciente, colaborando na construção de políticas e ações Institucionais visando o uso seguro e racional destes medicamentos (WEINGART *et al.*, 2008; BOSWORTH *et al.*, 2011; GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; WONG *et al.*, 2014; GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

Os resultados obtidos por Marques (2008) também indicou resultados semelhantes, com poucos pacientes apresentando dificuldade no tratamento com os AO (MARQUES; PIERIN, 2008). A crença na necessidade do tratamento foi o fator mais frequente associado com a melhor adesão em oncologia, sobrepujando as questões de efeitos colaterais na busca de ganhos na sobrevida (JOHNSON, 2015). Um estudo brasileiro, realizado com 53 mulheres portadoras de câncer de mama,

apresentou uma adesão de 52,8% com uma média de 2 anos de tratamento sendo que, a não adesão estava ligada ao esquecimento e foi não intencional (OLIVEIRA;MENEZES;GONÇALVES, 2012). No estudo realizado por Oliveira (2012) (55%) foi não aderente apesar de (36%) receber ajuda com a farmacoterapia e (50%) ter recebido orientação sobre o tratamento (OLIVEIRA;QUEIROZ, 2012). Esses dados reforçam a importância do papel da equipe e da comunicação na adesão à farmacoterapia.

Um estudo Francês com pacientes em uso de capecitabina identificou uma adesão de 99%. De acordo com a metodologia utilizada que levava em conta o tempo entre a abertura do dispositivo para uso do medicamento, através do uso de MEMS (*Electronic medication event monitoring systems*), dois pacientes foram classificados como menos aderentes (10%), quatro como sendo altamente aderente (20%) e quatorze como sendo adequadamente aderentes (70%) (BOURMAUD *et al.*, 2015).

Em oncologia o fornecimento e a manutenção de uma dose terapêutica são fundamentais no tratamento e controle da doença (PUTS *et al.*, 2014; TIPTON, 2015) com impacto direto na resposta tumoral, na sobrevida livre de doença do paciente (HRYNIUK;BUSH, 1984; RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; HAVRILESKY *et al.*, 2015; SPOELSTRA;RITTENBERG, 2015) e na qualidade de vida (BARTHELEMY *et al.*, 2015). A intensidade de dose relativa (RDI) é definida como a quantidade do medicamento administrada em um determinado período de tempo, expressa como a fração do que é preconizado (HRYNIUK;BUSH, 1984; HAVRILESKY *et al.*, 2015). Como não há consenso sobre a dose eficaz em oncologia, como forma de garantir a RDI, muitos oncologistas defendem que a adesão aos AO deve ser de 100% (SPOELSTRA;RITTENBERG, 2015).

Para aqueles que consideraram um limiar de 80%, os estudos identificaram taxas de 75% a 86%. Existe relato de taxas entre 79 a 92%, que diminuíram respectivamente em 25% a 49%, quando os intervalos de admissão foram considerados. O valor de MPR para a área de oncologia pode variar de 80% com taxa de adesão de 75 a 86% para tumores gastrointestinais e câncer de mama. Apesar das variações, o MPR é considerado o melhor método de avaliação da adesão quando comparado pelo Método Morisky e diário de adesão do paciente. Em estudo com pacientes de câncer de próstata a taxa de adesão foi de 60% com MPR



superior a 80% e tendo 10% de pacientes com MPR inferior a 50% (BARILLET *et al.*, 2015).

O nível de aderência em oncologia deveria ser de 100% uma vez que valores diferentes podem ser inapropriados para medicamentos alvos moleculares, podendo resultar em falhas no tratamento e resistência ao fármaco (GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013). Apesar de não haver um consenso sobre o valor ideal de adesão, pacientes em uso de hormonioterapia, com valores de MPR inferiores a 90% ou superiores a 110% podem indicar risco de problemas com subdosagem ou superdosagem do medicamento.

Na amostra estudada o valor do MPR, até o momento da entrevista, foi de 95,5, com quartil 25 de 83,5 e quartil 75 de 101,2. Com os valores encontrados foi possível identificar que o  $MPR < 90\%$  ocorreu com 36% da amostra avaliada, representando 80 pacientes. Por outro lado, o  $MPR > 105\%$  esteve presente em 17,1%, ou seja, ocorreu com 39 indivíduos. Desta forma, identificamos que, com os resultados encontrados nesta pesquisa, 120 pacientes deveriam ser incluídos no programa de acompanhamento farmacêutico na busca de melhores resultados na adesão à farmacoterapia proposta. Vale ressaltar que um cálculo posterior, considerando o MPR até o mês de maio ou junho de 2015, apresentou uma redução destes valores, em decorrência da falta de medicamentos em determinados dias do mês, com mediana de 93,6 (84,9 – 99,1).

Segundo Barillet (2015), os estudos de adesão para câncer de mama apresentam taxas de persistência variando entre 63% a 81% no primeiro ano e reduzindo para 55% a 75%, no segundo ano e atingindo somente 29% a 68% no quinto ano com valor de MPR de 80%. Ainda para este tipo de doença, para os estudos que utilizaram o autorrelato a taxa chega a 67% enquanto que a contagem de comprimidos relata 14% de pacientes com adesão completa (BARILLET *et al.*, 2015).

Para Barthélémy (2015) não houve diferença significativa entre os grupos aderente e não aderente para os pacientes em hormonioterapia ou quimioterapia (19,9 x 19,8 meses;  $p = 0,32$ ) enquanto que, o oposto ocorreu no grupo em uso dos inibidores da tirosina kinase (26,9 x 16,7 meses;  $p = 0,01$ ). Em ambos os grupos os casos de não adesão ao tratamento ficou distribuído ao longo do tempo, indicando

que os pacientes podem se beneficiar com um acompanhamento já no início do tratamento (BARTHELEMY *et al.*, 2015).

Outros estudos que avaliaram concentração plasmática, diário dos pacientes ou MEMS (*Electronic medication event monitoring systems*), relato do paciente ou do médico, as taxas relatadas são similares, variando entre 74 e 100% (BARILLET *et al.*, 2015). No estudo conduzido por Wong (2014), avaliou amostra de 30 pacientes com diferentes diagnósticos de câncer, as taxas de adesão e persistência obtidas foram de 70% (WONG *et al.*, 2014).

O tempo de tratamento também é indicado como um fator de não adesão. A pesquisa realizada por Brito (2014) indicou um decaimento significativo no nível de persistência ao tratamento hormonal para o câncer de mama, entre as 5.861 mulheres avaliadas. Ao final do primeiro ano a adesão foi de (79%), diminuindo para (69%) no segundo, (60%) no terceiro, (49%) no quarto e somente (31%) permaneceram aderentes ao final do quinto ano de tratamento com tamoxifeno ou inibidores da aromatase (BRITO;PORTELA;VASCONCELLOS, 2014).

## 6.7 ANÁLISES UNIVARIADAS E MULTIVARIADAS PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

Na análise univariada apresentaram resultado estatisticamente significativo para a avaliação da adesão ao tratamento com os AO neste estudo, sendo elas: idade ( $p=0.0014$ ); gênero ( $p=0.0467$ ); tipo de acesso ao medicamento ( $p=0.0418$ ); polifarmácia ( $p=0.0123$ ); relação de posse do medicamento – MPR ( $p=0.0091$ ); número de comorbidades ( $p=0.0005$ ); número de RAM relatadas no decorrer do tratamento ( $p=0.0102$ ); presença de insônia ( $p=0.0005$ ). Em relação à posição dos pacientes frente ao tratamento, as variáveis com resultado estatisticamente significativo foram: “esquecimento de tomar o AO” ( $p=0.0009$ ); “Esquecimento do AO quando é mais de uma vez ao dia” ( $p=0.0001$ ); “necessita de cuidador para administrar o AO” ( $p=0.0001$ ); “tem preocupação com o medicamento AO” ( $p=0.0073$ ); “tem medo de dependência do AO” ( $p=0.0001$ ); “o AO interfere na Qualidade de Vida Diária” ( $p=0.0012$ ); “deixa de comprar o AO por falta de dinheiro” ( $p=0.0479$ ) e “recebe orientação da equipe do hospital com os AO” ( $p=0.0032$ ).

Uma revisão sistemática avaliou a adesão em idosos americanos e identificou os seguintes fatores preditores de não adesão, ligados ao paciente: barreiras sócio-demográficas, perfil psicossocial, comorbidades, capacidade cognitiva e crenças em saúde. Em relação ao medicamento foi associado como preditor negativo o número de medicamentos prescritos, efeitos adversos e o regime de administração. A probabilidade de não adesão aumentou em 16% para cada medicamento adicional utilizado (GELLAD; GRENARD; MARCUM, 2011).

A insônia está presente em aproximadamente 10% a 15% da população adulta mundial e está associada a graves condições de saúde sendo que a adesão aos tratamentos crônicos são inferiores para os pacientes que apresentam distúrbios do sono (MATTHEWS *et al.*, 2013).

A análise multivariada foi realizada através da regressão logística para identificar as variáveis independentes que possuem influência na adesão dos pacientes oncológicos aos AO. Das dezesseis variáveis aplicadas no modelo somente sete demonstraram ter influência na adesão ao tratamento com os AO neste estudo, sendo elas: {gênero ( $p=0.0467$ ); idade ( $p=0.0014$ ); acesso ao medicamento ( $p=0.0418$ ); MPR  $< 90$  ou  $\geq 90$  ( $p=0.0091$ ); comorbidades  $< 3$  ou  $\geq 3$  ( $p=0.0005$ ); polifarmácia ( $p=0.0123$ ); RAM  $\leq 15$ ,  $> 15$  ( $p=0.0102$ ); insônia ( $p=0.0005$ ); dependência de cuidador ( $p=0.0001$ ); esquecimento ( $p=0.0009$ ); esquecimento multidoses ( $p=0.0001$ ); falta de recursos para comprar o fármaco ( $p=0.0479$ ); preocupação com tratamento ( $p=0.0073$ ); interferência na QVD ( $p=0.0012$ ) e ajuda da equipe ( $p=0.0032$ )}.

Uma pesquisa realizada com 234 pacientes idosos identificou que 84% eram polimedicados, isto é, utilizavam uma quantidade igual ou superior a 5 medicamentos/dia sendo que a média das comorbidades presente na amostra foi de 8,6 (variação = 2 – 21) ; a prescrição de medicamento potencialmente inapropriado em pacientes polimedicados foi de 35,29% e de 58,82 para aqueles considerados excessivamente medicados, isto é, em uso de dez ou mais medicamentos/dia (NIGHTINGALE *et al.*, 2015).

As variáveis independentes que apresentaram influência na adesão, após regressão logística, foram: idade (OR = 0,223,  $p = 0.0060$ ); insônia (OR = 5,985,  $p = 0.0006$ ); preocupação com o tratamento com o AO (OR = 3,569,  $p = 0.0159$ ); esquecimento de tomar o AO (OR = 0,271,  $p = 0.0172$ ); esquecimento de tomar o

AO quando a posologia é superior a uma vez ao dia ( $OR = 0,208$ ,  $p = 0.0068$ ); falta de recursos financeiros para comprar os medicamentos , inclusive o AO quando este não está disponível gratuitamente na Instituição ( $OR = 0,216$ ,  $p = 0.0041$ ) e a qualidade da ajuda recebida da equipe de saúde do CHC ( $OR = 0,162$ ,  $p = 0.0015$ ).

Estas variáveis foram responsáveis por (27,63%) da má adesão identificada na presente pesquisa. Como a adesão depende basicamente do paciente, as causas que influenciam os indivíduos são únicas e podem variar de acordo com inúmeros fatores (GELLAD;GRENARD;MARCUM, 2011; JOHNSON, 2015). Desta forma, a adesão precisa ser trabalhada por diferentes ângulos e pontos de vista, tendo a comunicação e a relação interpessoal como focos primordiais já que, a solução envolve inúmeras dimensões e fatores (OSTERBERG;BLASCHKE, 2005; RUDDY;MAYER;PARTRIDGE, 2009; ELIASSON *et al.*, 2012; GEYNISMAN;WICKERSHAM, 2013; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; COSTA *et al.*, 2015; JOHNSON, 2015).

Existe uma diferença significativa na avaliação do nível de adesão identificado através do ponto de vista dos profissionais de saúde e dos pacientes com câncer. No trabalho publicado por Gandhi et al (2015), 91% dos pacientes relataram utilizar os medicamentos em taxa superior a 75% das doses prescritas enquanto que, somente 40% dos profissionais de saúde acreditavam que seus pacientes utilizavam corretamente os medicamentos. Em relação ao relato dos eventos adversos observados 66% dos profissionais de saúde acreditavam que os pacientes não relataram a toxicidade pelo receio de interrupção do tratamento enquanto que somente 2% dos pacientes admitiram essa possibilidade. As principais preocupações dos pacientes no uso dos AO foram os efeitos adversos (70%), a eficácia do tratamento (29%) e somente (28%) indicaram não haver preocupação com o tratamento. Enquanto 91% dos profissionais acreditavam que o custo do tratamento era uma barreira, apenas 6% dos pacientes indicaram pagar o valor integral do medicamento (GANDHI *et al.*, 2015).

Segundo Johnson (2015), para os pacientes com câncer os fatores positivos e negativos não diferenciam dos demais portadores de doenças crônicas. Entre os resultados que demonstraram associação positiva com a adesão estão a compreensão da necessidade, o apoio social, os ajustes no estilo de vida, as relações com o provedor do cuidado e o conhecimento sobre o medicamento. Por

outro lado, os aspectos negativos estão ligados aos efeitos colaterais, esquecimento, a dificuldade de adaptar o estilo de vida ou o orçamento ao custo do tratamento e, ainda, a ausência de cobertura de seguro. Em especial, para os pacientes com câncer, a depressão e as expectativas negativas sobre a eficácia do tratamento foram importantes fatores associados à má adesão (JOHNSON, 2015).

Segundo Bourmaud (2015), devemos estar atentos ao risco de overdose do AO, em particular com a capecitabina, que necessita ser detectada e solucionada em decorrência dos riscos de toxicidade severa que pode ameaçar a vida. Existem relatos de sobredose variando de 4 a 44% para os antineoplásicos (BOURMAUD *et al.*, 2015). A taxa de adesão relatada por Bourmaud *et al.* (2015) para a capecitabina foi de 58 a 100%, de acordo com o método utilizado, sendo que as fatores relacionados a má adesão estão agrupados em três temas principais: os fatores pessoais, como crença com o tratamento e estado emocional, fatores relacionados ao tratamento, como complexidade, efeitos colaterais e custos e o último está relacionado com a equipe de saúde, entre eles a relação com os profissionais de saúde e as práticas de prescrição (BOURMAUD *et al.*, 2015).

Em relação ao uso da hidroxiuréia (HU) nas síndromes mielodisplásicas, segundo Raedler (2014), apesar de ser uma doença crônica e incurável, os pacientes com Policitemia Vera (PV) necessitam de cuidados constantes a fim de gerir, de forma eficaz, os sintomas da doença e reduzir os riscos de complicações (RAEDLER, 2014). Nos USA, o papel do farmacêutico clínico está bem delimitado na gestão do tratamento da PV em decorrência da dificuldade de acesso aos medicamentos bem como, no manejo dos sintomas e efeitos colaterais e eventos adversos, adequando a posologia à rotina do paciente e, desta forma, facilitando a adesão ao tratamento. É essencial oferecer um acompanhamento adequado a estes pacientes em virtude do risco de morbidade e mortalidade, da complexidade associada ao diagnóstico e ao tratamento e do impacto na qualidade de vida destes pacientes (RAEDLER, 2014).

Uma revisão sobre o uso da HU em doença falciforme nos USA apontou algumas barreiras como fatores impeditivos para sua adesão, ligadas ao provedor do cuidado, ao paciente e ao próprio sistema de saúde. Em relação ao provedor as dificuldades estão relacionadas com a falta de fornecimento do medicamento, o custo do tratamento, o receio das RAM, a necessidade de acompanhamento

laboratorial e as visitas periódicas ao médico. Em relação ao paciente os principais fatores negativos referem-se aos efeitos adversos, a dificuldade de acesso a centros especializados, a necessidade de realizar a recarga do produto e a realização de exames laboratoriais. E por fim, em relação ao sistema de saúde está a falta de financiamento, dificuldade de acesso a centros especializados em decorrência dos custos e a ausência de apoio social para as classes economicamente vulneráveis da população (BRANDOW; PANEPINTO, 2010).

Os resultados encontrados por Barthélémy (2015) indicaram que, dos pacientes em uso de hormonioterapia ou quimioterapia, 83% esqueceram-se de tomar os comprimidos involuntariamente, 26% decidiram não tomar o medicamento e 17% reduziram a dose sem orientação médica. Os pesquisadores identificaram que o tamanho dos comprimidos ou a posologia não influenciaram na não adesão bem como, as reações adversas relatadas não impactaram no cumprimento do tratamento (BARTHELEMY *et al.*, 2015). No presente estudo, somente (8,8%) dos pacientes que interromperam o tratamento tiveram como causa a RAM ao AO.

A relação médico-paciente, o acesso ao medicamento e a presença de apoio social foram identificados como fatores potencialmente associados à adesão ao tratamento em uma revisão sistemática que avaliou a população idosa dos USA (GELLAD; GREINARD; MARCUM, 2011). Na pesquisa de Gandhi *et al.* (2015) 52% dos pacientes identificaram que a orientação fornecida para o uso do AO foi muito boa, boa para 36%, enquanto que 5% dos pacientes relataram não receber aconselhamento ou orientação. Os farmacêuticos indicaram o uso de calendários de medicação para educação dos pacientes em 62% dos casos, comparando com 26% dos médicos e 38% dos enfermeiros ( $p < 0,001$ ) (GANDHI *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática de estudos clínicos com AO, realizada por Bergsbaken (2016), identificou diferenças nos percentuais de adesão de acordo com o método empregado na avaliação. Na área de oncologia e hematologia são poucos os ensaios clínicos que avaliam desfechos primários e secundários em termos de adesão ao tratamento farmacológico, apesar da importância do tema. Dos 70 ensaios clínicos avaliados somente 4% avaliaram a adesão, em dois ensaios foi identificadas taxas superiores a 89% obtidos pela contabilização da equipe ou diário do paciente e, o terceiro estudo identificou taxa superior a 56% com pacientes ao final do tratamento com AO (BERGSBAKEN *et al.*, 2016). Os percentuais de adesão

ao tratamento obtido por Barthélémy (2015) foram de (69,2%) para pacientes em uso de hormonioterapia ou quimioterapia e de (72,5%) em uso dos ITK. Esse número reduziu para (57%) quando avaliado a amostra com as pacientes em uso de terapia hormonal para o câncer de mama (BARTHELEMY *et al.*, 2015).

O Câncer é um problema de saúde pública mundial (KAISAENG;HARPE;CARROLL, 2014; INCA, 2015), apontado como uma das principais causas de mortalidade e dos custos em saúde (KAISAENG;HARPE;CARROLL, 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Nos USA, os custos diretos com o tratamento das neoplasias gira em torno de U\$ 125 milhões/ano. Em 2010, a estimativa do mercado mundial com a comercialização da terapia antineoplásica oral foi calculado entre U\$ 5 a U\$ 7 bilhões, com aumento na casa de 20 a 30% e com um percentual significativo de ampliação destes valores entre os novos produtos em fase de pesquisa e desenvolvimento (KAISAENG;HARPE;CARROLL, 2014); quanto maior o número de produtos liberados para o mercado consumidor, maiores serão os gastos.

No Brasil, segundo dados do IBGE (2015), em 2013, 51,7% do financiamento da saúde ficaram sob a responsabilidade das famílias e apenas 47% com o governo (IBGE, 2015) resultado muito aquém do preconizado pela Constituição Brasileira, da responsabilidade do Estado e do que a população necessita. Na presente pesquisa a falta de recursos financeiros para a compra de medicamentos foi um dos fatores que impactaram na não adesão ao tratamento ( $p = 0.0479$ ). Apesar dos medicamentos avaliados estarem disponíveis pelo SUS (52%) dos pacientes indicaram interrupção do tratamento e destes, (50%) foi em decorrência da falta do produto para dispensação pela FAPE. Durante as entrevistas identificamos uma paciente que, apesar do relato de dor, não fazia uso do paracetamol, pois não recebeu na Unidade Básica de Saúde (UBS) e não dispunha de recursos para sua aquisição. Assim como ela, vários pacientes relataram a dificuldade de manutenção do tratamento quando ocorre atraso na entrega do medicamento. Alguns recorrem aos familiares, amigos, colegas de trabalho e até aos empregadores para juntar os valores necessários para aquisição de uma caixa do produto, enquanto aguardam a liberação da dose mensal pela FAPE.

A ocorrência de atrasos frequentes ou interrupções podem levar a progressão, aumento da sua gravidade necessitando de maior número de

internações, mortalidade e aumento dos custos relacionados aos cuidados em saúde (WEINGART *et al.*, 2008; KAISAENG; HARPE; CARROLL, 2014). Para Hryniuk (1984), existe uma relação entre a taxa de resposta e a intensidade média da dose relativa (HRYNIUK; BUSH, 1984). Ainda, segundo Kaisaeng (2014), existe uma somatória de fatores relacionados ao acesso aos AO que leva, entre 35% a 70% dos pacientes ao abandono ou atraso no tratamento, entre eles estão: os altos custos da terapia antineoplásica oral dos produtos de marca, associado à falta de oferta de medicamentos genéricos, principalmente dos itens de maior preço; os custos significativos da coparticipação dos usuários que não possuem planos de saúde que forneça, de forma integral, estes fármacos e o tempo de utilização (KAISAENG; HARPE; CARROLL, 2014).

No Brasil, o SUS fornece gratuitamente os medicamentos considerados essenciais, entre eles estão incluídos os medicamentos do presente estudo. Apesar desta facilidade identificamos que muitos pacientes não retiram seus produtos no período adequado ou, enfrentam uma dificuldade de acesso por falta do produto nos locais de distribuição. No trabalho realizado por Oliveira (2012) foi identificado que (32,5%) dos pacientes possuíam sobras do AO no domicílio e destes, (20%) armazenavam as sobras independentemente de fazerem uso ou não. Em relação ao descarte dos frascos e embalagens dos AO (75%) o fazem no lixo doméstico e (23%) reutilizam os frascos para outras finalidades (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012). Todos os materiais de embalagem utilizados para o acondicionamento dos AO devem ser descartados em ambiente controlado de forma e evitar contaminação das pessoas, flora e na fauna, meio ambiente ou dos aterros sanitários (OLIVEIRA; QUEIROZ, 2012; BUXTON *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

As Instituições devem estabelecer políticas abrangentes que promovam a segurança no uso dos AO. As medidas a serem adotadas devem prever ações que possibilitem a implementação e o estabelecimento de práticas seguras para as diferentes atividades desenvolvidas pelas equipes de cuidado à saúde, para o paciente e seus cuidadores e para o meio ambiente. Em todas as fases devem estar previstas ações de educação e controle, acompanhamento e avaliação sistemática (NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013).

Independente das condições ou limitações individuais, já está comprovado que as crenças e motivações pessoais são fatores decisivos para uma adequada



adesão à farmacoterapia. Aplicar ferramentas e dispositivos que facilitem as atividades ligadas à adesão ao tratamento farmacológico bem como, educar os pacientes do SAM-16 sobre os fatores de risco da má adesão e, estabelecer estratégias conjuntas para ultrapassar essas barreiras, é um desafio e a meta do Ambulatório de Atenção Farmacêutica do CHC/UFPR, a ser implantado a partir do segundo semestre deste ano junto a FAPE.

Segundo a WHO (2003) a adesão à medicação traz inúmeros benefícios, inclusive do ponto de vista econômico, uma vez, para cada dólar gasto em adesão a farmacoterapia prescrita os custos médicos seriam reduzidos em US \$ 7 para pacientes com diabetes, \$ 5,10 para os casos envolvendo colesterol elevado e \$ 3,98 para as situações de pessoas com hipertensão elevada (WHO, 2003).

Considerando que a adesão ao tratamento farmacológico é um problema mundial que necessita ser enfrentado em todos os níveis de assistência à saúde e por todos os atores destes processos, o trabalho multidisciplinar associado ao entrosamento com o paciente e sua família são fatores primordiais para o sucesso desta atividade. Expor, ouvir, entender e propor alternativas para os problemas identificados deve ser o foco do trabalho realizado. Dos 7 preditores de não adesão identificados nesta pesquisa, 5 são passíveis de serem trabalhados pelos farmacêuticos clínicos em associação com as equipes do CHC/UFPR – Esquecer de tomar AO; preocupação com o AO; medo de dependência do AO, interferência na QVD e a qualidade da relação equipe – seguindo os métodos propostos pelas associações de classe como a ACPM, em 2011 e pela APhA, em 2008 entre outros (APHA, 2008; ACPM, 2011); os outros dois preditores – falta de recursos para aquisição do AO em caso de falta e necessidade de cuidador – deverão ser avaliados, discutidos e trabalhados com nos diferentes níveis de Atenção à Saúde e junto a comunidade, através das organizações não governamentais. A melhora na adesão ao tratamento farmacológico necessita de ajuda, colaboração e comprometimento de todos aqueles que podem influenciar o paciente.

O farmacêutico deve entender e assumir o seu papel como membro da equipe de cuidado e desenvolver ações que colaborem para a resolução dos problemas em saúde, principalmente os ligados à farmacoterapia. O planejamento de ações específicas para a educação e aconselhamentos dos pacientes deve ser a prioridade deste Ambulatório considerando que a adesão aos AO é um novo desafio

e que, o farmacêutico clínico deve estar preparado para colaborar na definição de políticas que propiciem ajustes nos processos e maior segurança na adesão aos regimes medicamentosos.

Quando o paciente melhora a adesão e persiste com o tratamento farmacológico proposto, os resultados em saúde são otimizados. Neste sentido é fundamental que o foco dos profissionais de saúde seja o paciente, instrumentalizando-o para uma gestão adequada da farmacoterapia; na busca de melhores resultados na adesão a comunicação clara, aberta e objetiva é a principal ferramenta disponível para todos os envolvidos neste contexto (GOODIN *et al.*, 2011; ELIASSON *et al.*, 2012; NEUSS; POLOVICH; *et al.*, 2013; WONG *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015; GOLDSTONE; SALDANA; WERREMEYER, 2015; JOHNSON, 2015).

## **7. APLICAÇÕES PRÁTICAS DA PESQUISA**

Através da presente pesquisa foi possível identificar os fatores socioeconômicos e clínicos dos pacientes atendidos no SAM-16, bem como o nível de acesso e reposição dos medicamentos AO em uso no CHC/UFPR para esse grupo de usuários.

Também foi realizada a primeira aproximação do farmacêutico clínico com esses pacientes e com a equipe de saúde, de forma rotineira, desenvolvendo um trabalho integrado e multidisciplinar.

Os resultados obtidos ao longo destes dois anos permitiram a organização de ações e a tomada de medidas necessárias para viabilizar a abertura de um Ambulatório de Atenção Farmacêutica em Oncologia para a realização do seguimento farmacoterapêutico personalizado. Essa nova atividade permitirá a oferta de um serviço continuado, sistematizado e documentado com objetivo de estimular a adesão e o cumprimento do tratamento com medicamentos orais pelos pacientes identificados como não aderentes. Os atendimentos serão realizados de segunda a sexta-feira, no período das 08:00 às 12:00 horas de acordo com o fluxo descrito na Figura 04.

Através dos conhecimentos adquiridos, foi possível estabelecer a rotina de atendimento deste Ambulatório bem como, definir o processo de gestão e o fluxo de trabalho. O farmacêutico deverá entender e assumir o seu papel como membro da equipe de cuidado, desenvolvendo ações que colaborem para a identificação, resolução e prevenção dos problemas relacionados à saúde, especialmente os ligados à farmacoterapia, com objetivo de atingir resultados clínicos, econômicos e humanísticos.

O planejamento de ações específicas para a educação e aconselhamento dos pacientes deve ser a prioridade deste Ambulatório considerando que a adesão aos AO é um desafio na área da saúde e o farmacêutico clínico deve estar preparado para colaborar na definição de políticas que propiciem ajustes nos processos e maior segurança na adesão aos regimes medicamentosos.

Atenção especial deverá ser destinada as intervenções e condutas destes profissionais no que tange a farmacoterapia, em especial para anamnese medicamentosa, o compartilhamento de informações e o aconselhamento, realização de encaminhamentos, monitoramento, solicitação de alteração da terapia,

quando indicada e, a provisão de materiais. Desta forma, o farmacêutico poderá colaborar com a equipe e capacitará o paciente para o autocuidado, tornando-se um indivíduo ativo no plano de cuidado do paciente (WEINGART *et al.*, 2008; BOSWORTH *et al.*, 2011; GOODIN *et al.*, 2011; NEUSS;POLOVICH; *et al.*, 2013; WONG *et al.*, 2014; BUXTON *et al.*, 2015; GOLDSPIEL *et al.*, 2015).

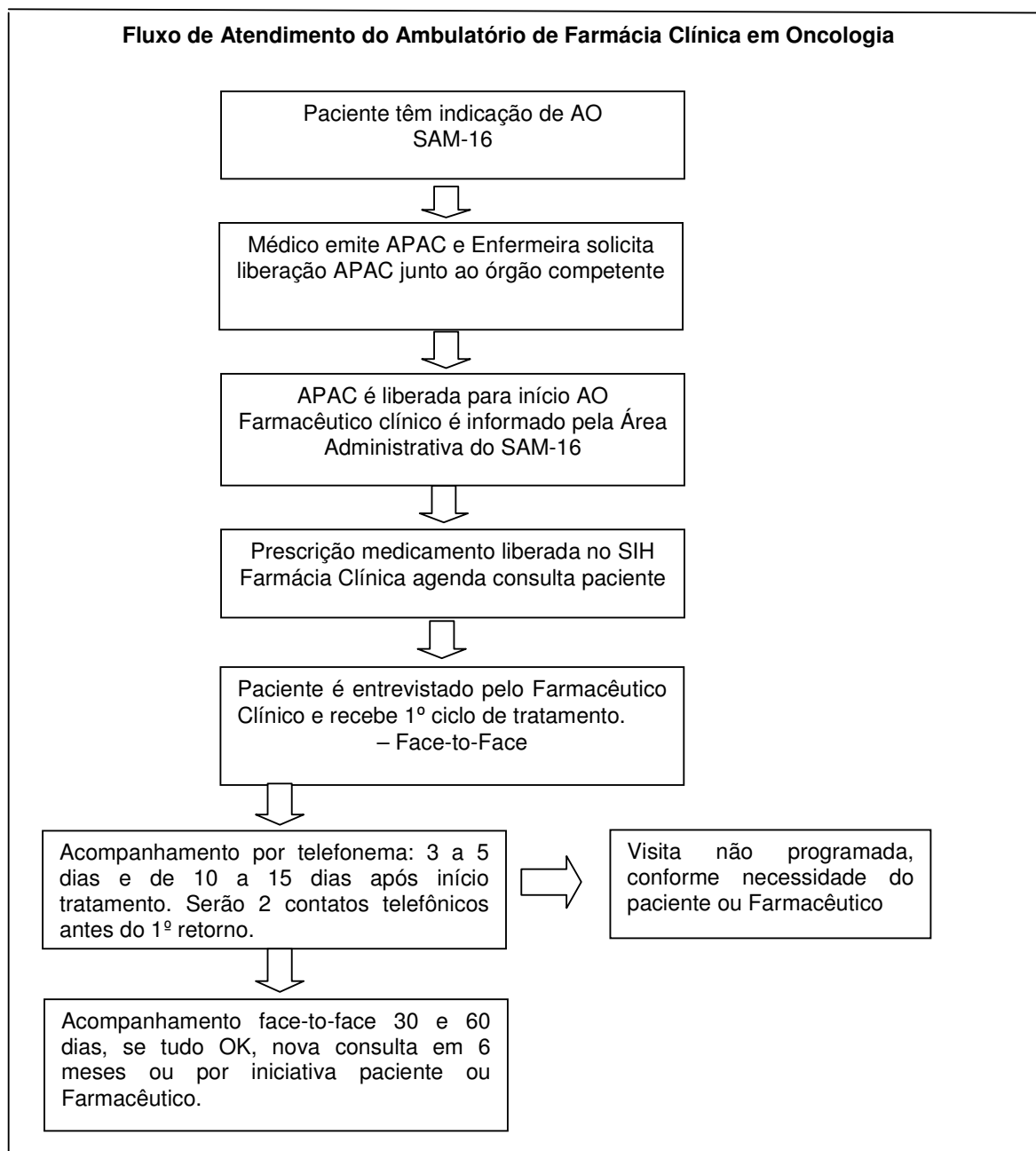


FIGURA 4 – FLUXO DO AMBULATÓRIO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM ONCOLOGIA  
FONTE: Modificado de Wong, 2014.

## 8. LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO

A pesquisa foi realizada com pacientes em uso de um dos cinco medicamentos dispensados gratuitamente pela Instituição para o tratamento oral do câncer. Desta forma, foram incluídos portadores de doenças distintas, com características específicas em termos de sexo, idade, medicamento, doses, efeitos colaterais e comorbidades, fato que pode ter gerado algum viés.

A entrevista foi realizada uma única vez, através do autorrelato dos pacientes e muitos sabiam o nome e a dose do AO, mas não o tempo correto de tratamento e os nomes dos demais medicamentos em uso, suas dosagens, posologias e indicações. O ideal seria que o paciente comparecesse a entrevista com todas as receitas médicas e os medicamentos em uso para fazer uma adequada anamnese medicamentosa e avaliação da necessidade, efetividade e segurança de cada fármaco, situação que será corrigida no novo Ambulatório.

Os pacientes que apresentaram problemas sérios de adesão (3,2%) não compareceram aos encontros posteriores alegando falta de tempo, ausência na consulta, problemas de transporte ou pessoais. Como a adesão é um problema multifatorial, comportamental e independente para cada indivíduo, é fundamental o envolvimento dos familiares e da rede de atenção, dos diferentes níveis de cuidado, na busca de soluções dos fatores limitantes ou restritivos a adesão ao tratamento proposto. Ações que não foram passíveis de serem realizadas no presente trabalho, mas que deverão ser implementadas com o novo serviço.

Existe uma flutuação no número de pacientes em uso dos medicamentos pesquisados no estudo. Essa variação mensal ocorre em decorrência da entrada de novos pacientes, suspensão temporária ou definitiva do medicamento por aparecimento de RAM, realização de procedimentos que contra indicam seu uso, progressão da doença ou falta de resposta ao tratamento proposto, abandono, transferência para outro centro de referência em oncologia ou pela não procura do fármaco. Essas situações, associadas ao fato do farmacêutico clínico não estar disponível nas atividades de rotina do SAM-16, impossibilitou a inclusão de um número maior de pacientes no estudo assim como, do seguimento proposto para os casos que apresentaram dificuldades na adesão ao tratamento com antineoplásico de uso oral.

O fato mais preocupante envolvendo a não adesão ao tratamento proposto foi identificar que, apesar de serem poucos ( $n=7$ ), alguns pacientes que apresentavam dificuldade de acesso ou entendimento da doença e da importância do tratamento, não desejavam ser abordados de forma sistemática. Nestes casos, o planejamento de abordagens mais efetivas, ligadas a dispensação do AO deverá ser estabelecido pelo farmacêutico clínico com objetivo de melhorar a adesão ao tratamento farmacológico proposto e a segurança do paciente.

## **9. CONCLUSÃO**

1. O nível de adesão dos pacientes oncológicos do CHC/UFPR em uso de antineoplásicos oral foi de 87,4%, valor condizente com os dados da literatura internacional.
2. Os preditores de não adesão foram idade; insônia; preocupação com o tratamento; esquecimento com tomadas únicas ou multidoses; falta de recursos para comprar o remédio e a ajuda da equipe.
3. Orientação dos pacientes em uso de antineoplásicos orais através do Ambulatório de Atenção Farmacêutica identificando pacientes em risco de não adesão e otimizando a gestão da farmacoterapia.

## REFERÊNCIAS

ACPM. MEDICATION ADHERENCE – IMPROVING HEALTH OUTCOMES. **A Resource from the American College of Preventive Medicine**, 2011. Disponível em: <[http://www.acpm.org/?MedAdherTT\\_ClinRef](http://www.acpm.org/?MedAdherTT_ClinRef)>. Acesso em: 30/03/2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition**. v. 3rd Edition, 2015. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>>. Acesso em: 06/04/2016.

ANDRADE, Z. T. M. **Da efetivação do direito à saúde no Brasil**. Âmbito Jurídico, v. XIV, p.1-8, 2011. Disponível em: <[http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n\\_link=revista\\_artigos\\_leitura&artigo\\_id=9037](http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=9037)>. Acesso em: 16/07/2016.

APHA. Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0). **Journal of the American Pharmacists association**, v. 48, n. 3, p.341-53, 2008.

BARILLET, M. *et al.* Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.80, p.1289-302, 2015.

BARTHELEMY, P. *et al.* Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. **Oncology**, v.88, n.1, p.1-8, 2015.

BERGSBAKEN, J. J. *et al.* Assessment of adherence with oral anticancer agents in oncology clinical trials: A systematic review. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v.22, n.1, p.105-13, 2016.

BOSWORTH, H. B. *et al.* Medication adherence: a call for action. **American Heart Journal**, v.162, n.3, p.412-24, 2011.

BOURMAUD, A. *et al.* Adherence to oral anticancer chemotherapy: What influences patients' over or non-adherence? Analysis of the OCTO study through quantitative-qualitative methods. **BMC Research Notes**, v. 8, n., p.291, 2015.



BRANDOW, A. M.; PANEPINTO, J. A. Hydroxyurea use in sickle cell disease: the battle with low prescription rates, poor patient compliance and fears of toxicities. **Expert Review Hematology**, v.3, n.3, p.255-60, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Complementar - **Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde** 2016:RN 338/2013 - Anexo II. Disponível em: <[http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano\\_de\\_saude\\_e\\_Operadoras/Area\\_do\\_consumidor/rol/rol2016\\_diretrizes\\_utilizacao.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/rol2016_diretrizes_utilizacao.pdf)>. Acesso em: 30/03/2016.

BRASIL. Lei nº 12.880, "**Dispoe sobre os planos e seguros privados de assistência a saúde**", para incluir tratamentos entre as coberturas obrigatórias. Disponível em: <<http://www.lexml.gov.br/urn/urn:lex:br:federal:lei:2013-11-12;12880>>. Acesso em: 3/4/2016.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 67. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**. DOU, 2007. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067\\_08\\_10\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html)>. Acesso em: 10/04/2016.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 220. **Aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica**, 2004a. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220\\_21\\_09\\_2004](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004)>. Acesso em: 10/04/2016.

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 306. **Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde**, 2004b. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306\\_07\\_12\\_2004.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_2004.html)>. Acesso em: 10/04/2016.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_oncologia\\_19\\_edicao\\_2014.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_19_edicao_2014.pdf)>. Acesso em: 10/04/2016.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; DE VASCONCELLOS, M. T. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. **BMC Cancer**, v.14, p.397, 2014.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer. **Rev Saude Publica**, v.48, n.2, p.284-95, 2014.

BUXTON, J. A. *et al.* ASHP guidelines: Minimum standard for ambulatory care pharmacy practice. **American Journal Health System Pharmacy**, v.72, n.14, p.1221-36, 2015.

Cancer. Fact sheet, n. 297, p.6, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 03/03/2016.

CONNOR, T. H. *et al.* NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, **National Institute for Occupational Safety and Health**, p.1-30, 2014.

COSTA, E. *et al.* Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. **Patient Prefer Adherence**, v. 9, p.1303-14, 2015.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value Health**, v.11, n.1, p.44-7, 2008.

ELIASSON, L. *et al.* Improving adherence to oral cancer treatments. **Hospital Pharmacy Europe**, p.4, 2012.

FONT, R. *et al.* Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. **British Journal of Cancer**, v.107, n.8, p.1249-56, 2012.

GANDHI, S. *et al.* Oral Anticancer Medication Adherence, Toxicity Reporting, and Counseling: A Study Comparing Health Care Providers and Patients. **Journal of Oncology Practice**, v. 11, n. 6, p.498-504, 2015.

GELLAD, W. F.; GRENNARD, J. L.; MARCUM, Z. A. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. **American Journal Geriatric Pharmacotherapy**, v. 9, n. 1, p.11-23, 2011.

GEYNISMAN, D. M.; WICKERSHAM, K. E. Adherence to targeted oral anticancer medications. **Discovery Medicine**, v.15, n.83, p.231-41, 2013.

GOLDSPIEL, B. *et al.* ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. **American Journal Health System Pharmacy**, v.72, n.8, p.e6-e35, 2015.

GOLDSTONE, L. W.; SALDANA, S. N.; WERREMEYER, A. Pharmacist provision of patient medication education groups. **American Journal Health System Pharmacy**, v.72, n.6, p.487-92, 2015.

GOODIN, S. *et al.* Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v.7, n.1, p.7-12, 2011.

HAVRILESKY, L. J. *et al.* A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.93, n.3, p.203-10, 2015.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal Health System Pharmacy**, v.47, n.3, p.533-43, 1990.

HOLLAND, R. W.; NIMMO, C. M. Transitions, part 1: beyond pharmaceutical care. **American Journal Health System Pharmacy**, v.56, n.17, p.1758-64, 1999.

HRYNIUK, W.; BUSH, H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v.2, n.11, p.1281-8, 1984.

IARC. Global battle against cancer won't be won with treatment alone Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. **Press Release**, n.224, p.2, 2014.

IBGE. **Conta-satélite de Saúde Brasil 2010-2013**, p.1-25, 2015. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000024513312112015334910973600.pdf>>. Acesso em: 17/07/2016.

IHS Markit Customer Care. **Brazil's pharma market reports growth in 2014, high levels of inflation could hamper positive performance in 2015**. Disponível em: <<https://www.ihc.com/country-industry-forecasting.html?ID=1065997789>> Acesso em: 06/10/2016.

INCA. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**, p.122, 2015. Disponível em:<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 20/01/2016.

INCA. **Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**, p. 128. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_oncologia\\_19\\_edicao\\_2014.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_19_edicao_2014.pdf)>. Acesso em:10/04/2016.

JOHNSON, L. A. Factors influencing oral adherence: qualitative metasummary and triangulation with quantitative evidence. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.19, n.3, p.6-30, 2015.

KAISAENG, N.; HARPE, S. E.; CARROLL, N. V. Out-of-pocket costs and oral cancer medication discontinuation in the elderly. **Journal of Managed Care Spec Pharmacy**, v.20, n.7, p.669-75, 2014.

KLEPIN, H. D.; RODIN, M.; HURRIA, A. Treating older adults with cancer: geriatric perspectives. **American Society of Clinical Oncology Educ Book**, p.e544-52, 2015.

KRIPALANI, S. *et al.* Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. **Value Health**, v.12, n.1, p.118-23, 2009.

LAVSA, S. M.; HOLZWORTH, A.; ANSANI, N. T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. **Journal of American Pharmacists Association**, v.51, n.1, p.90-4, 2011.

LEITE, F. M. C. *et al.* Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.57, n.1, p.15-21, 2011.

LESTER, J. Safe handling and administration considerations of oral anticancer agents in the clinical and home setting. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.16, n.6, p.E192-7, 2012.

MARQUES, P. A. C. Pacientes com câncer em tratamento ambulatorial em um hospital privado: atitudes frente à terapia com antineoplásicos orais e lócus de controle de saúde. São Paulo, p.147, 2006.

MARQUES, P. A. C.; PIERIN, A. M. G. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. **Acta Paulista Enfermagem**, v.21, n.2, p.323-9, 2008.

MATTHEWS, E. E. *et al.* Adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. **Sleep Medicine Review**, v. 17, n. 6, p.453-64, 2013.

MENESES, K. *et al.* Multimorbidity and breast cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, v.31, n.2, p.163-9, 2015.

NEUSS, M. N. *et al.* Measuring the improving quality of outpatient care in medical oncology practices in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v.31, n.11, p.1471-7, 2013.

NEUSS, M. N. *et al.* 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. **Journal of Oncology Practice**, v.9, n.2, p.5s-13s, 2013.

NIGHTINGALE, G. *et al.* Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 13, p.1453-9, 2015.

NOVAES, M. R. G.; LOLAS, F.; QUEZADA, A. ÉTICA Y FARMACIA. Una Perspectiva Latinoamericana. Santiago del Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética - Universidad de Chile. Programa de Bioética - OPS/OMS. v.2, 2009.

O'DONOVAN, A.; MOHILE, S. G.; LEECH, M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. **European Journal of Cancer Care**, v.24, n.4, p.574-89, 2015.

OLIVEIRA, A. T. D.; QUEIROZ, A. P. D. A. Perfil de uso da terapia antineoplásica oral: a importância da orientação Farmacêutica. **Rev. Bras. Farm. Hosp.Serviços de Saúde**, v.3, n.4, p.24-29, 2012.

OLIVEIRA, M. M. *et al.* Estimated number of people diagnosed with cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n.2, p.146-157, 2015.

OLIVEIRA, R. S.; MENEZES, J. T. L.; GONÇALVES, M. G. L. Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante Oral em Pacientes com Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.58, n.4, p.593-601, 2012.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to medication. **New England Journal of Medicine**, v.353, n.5, p.487-97, 2005.

PUTS, M. T. *et al.* Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. **Annals of Oncology**, v.25, n.3, p.564-77, 2014.

RAEDLER, L. A. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. **American Health Drug Benefits**, v.7, n.7 Suppl 3, p.S36-47, 2014.

RUDDY, K.; MAYER, E.; PARTRIDGE, A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.59, n.1, p.56-66, 2009.

RUDNITZKI, T.; MCMAHON, D. Oral agents for cancer: safety challenges and recommendations. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.19, n.3 Suppl, p.41-6, 2015.

SALGADO, T. *et al.* Cross-cultural adaptation of The Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. Sao Paulo, **Medical Journal**, v.131, n.2, p.88-94, 2013.

SARFATI, D.; KOCZWARA, B.; JACKSON, C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. **A Cancer Journal for Clinicians**, v.66, n.4, p.337-50, 2016.

SILVEIRA, S. *et al.* Síndrome Mieloproliferativa Crônica [Orientações Básicas aos Pacientes e Familiares] - **HEMORIO**, p.3-11, 2014. Disponível em: <[http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/Manuais/Sindrome\\_Mieloproliferativa\\_Cronica.pdf](http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/Manuais/Sindrome_Mieloproliferativa_Cronica.pdf)>. Acesso em: 30/03/2016.

SMITH, S. G. *et al.* Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Oncology**, v.27, n.4, p.575-90, 2016.

SOUZA, T. T. *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n.4, p.519-532, 2014.

SPOELSTRA, S. L. *et al.* Treatment with oral anticancer agents: symptom severity and attribution, and interference with comorbidity management. **Oncology Nursing Forum**, v.42, n.1, p.80-8, 2015.

SPOELSTRA, S. L.; RITTENBERG, C. N. Assessment and measurement of medication adherence: oral agents for cancer. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.19, n.3, p.47-52, 2015.

SPOELSTRA, S. L.; SANSOUCIE, H. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for oral agents for cancer. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.19, n.3 Suppl, p.60-72, 2015.

TEFFERI, A. **Prognosis and treatment of polycythemia vera**, 2015. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-polycythemia-vera?source=search\\_result&search=hidroxiureia&selectedTitle=6~120](http://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-polycythemia-vera?source=search_result&search=hidroxiureia&selectedTitle=6~120)>. Acesso em: 20/03/2016.

THE ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY. **A global pharmaceutical industry and market**. Disponível em: <<http://www.abpi.org.uk/industry-info/knowledge-hub/global-industry/Pages/industry-market.aspx>> Acesso em: 08/04/2016.

TIPTON, J. M. Overview of the challenges related to oral agents for cancer and their impact on adherence. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.19, n.3, p.37-40, 2015.

VIANA, K. P. *et al.* Access to continued-use medication among older adults, Brazil. **Rev Saude Publica**, v.49, p.14, 2015.

WEINGART, S. N. *et al.* NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. **Journal of National Comprehensive Cancer Network**, v.6 Suppl 3, p.S1-14, 2008.

WHO. **Addherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action**, p.18-209, 2003. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>>. Acesso em: 8/1/2016.

WONG, S. F. *et al.* Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. **American Journal Health System Pharmacy**, v.71, n.11, p.960-5, 2014.



## APÊNDICES

APÊNDICE 1 –	FORMULÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE .....	130
APÊNDICE 2 –	FORMULÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DAS RAM OCORRIDAS DURANTE TRATAMENTO.....	133
APÊNDICE 3 –	LOCALIZAÇÃO E PERCENTUAL DAS METÁSTASES IDENTIFICADAS.....	134
APÊNDICE 4 –	RELAÇÃO DAS COMORBIDADES IDENTIFICADAS NA AMOSTRA .....	135
APÊNDICE 5 –	COMORBIDADES CLASSIFICADAS PELOS CAPÍTULOS DO CID-10 .....	136
APÊNDICE 6 –	RELAÇÃO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES.....	137
APÊNDICE 7 –	RELAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS IDENTIFICADAS.....	140
APÊNDICE 8 –	RELAÇÃO DAS ALERGIAS IDENTIFICADAS .....	142

# APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

## FORMULÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

### I – Variáveis sócio-demográficas

1. Nome (Iniciais): \_\_\_\_\_ 2. Cidade: \_\_\_\_\_ 3. Registro HC: \_\_\_\_\_

4. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino 5. Nascimento: / / 6. Idade: \_\_\_\_\_

7. Etnia: (1) Branca (2) Negra (3) Amarela (4) Mulata (5) Mestiça (6) Outra

8. Estado Civil: (1) Casado (2) Solteiro (3) Viúvo (4) Separado (5) Amasiado (6) Divorciado (7) Solteiro

#### 9. Escolaridade

1	Analfabeto	2	Fundamental	3	Médio	4	Superior	5	Especializa.	6	Mestrado	7	Doutorado
---	------------	---	-------------	---	-------	---	----------	---	--------------	---	----------	---	-----------

Situação: (1) Completo (2) Incompleto

10. Com quem mora? \_\_\_\_\_ 11. Nº Pessoas na casa: \_\_\_\_\_

12. Tem cuidador: (1) Sim (2) Não

#### 13. Escolaridade do Cuidador

1	Analfabeto	2	Fundamental	3	Médio	4	Superior	5	Especializa.	6	Mestrado	7	Doutorado
---	------------	---	-------------	---	-------	---	----------	---	--------------	---	----------	---	-----------

Situação: (1) Completo (2) Incompleto

#### 14. Ocupação atual

1	Aposentado	2	Desempregado	3	Do lar	4	Autônomo	5	Tem vínculo empregatício	6	Afastado	7	Outro?
---	------------	---	--------------	---	--------	---	----------	---	--------------------------	---	----------	---	--------

15. Renda salarial mensal (em salários mínimos R\$ = s.m.):

1	≤ 1 s.m.	2	>1 a 3 s.m.	3	>3 a 5 s.m.	4	>5 a 10 s.m.	5	>10 s.m.
---	----------	---	-------------	---	-------------	---	--------------	---	----------

### II – Variáveis relacionadas ao SUS

16. Acesso aos medicamentos: (1) SUS (2) Privado (3) Misto

17. Acesso a outros serviços de saúde

	1	2	3	4	
17.1	Frequência visita agente/equipe saúde	nunca	às vezes/raramente	mensal	semanal
17.2	Frequência consulta na UBS/USF	nunca	às vezes/raramente	mensal	semanal
17.3	Frequência consulta Amb Onco-Hemato HC	nunca	às vezes/raramente	mensal	semanal

### III – Variáveis relacionadas ao diagnóstico

18. Diagnóstico médico: \_\_\_\_\_ Data: / /

### IV – Variáveis relacionadas ao tratamento

19. Há quanto tempo está em tratamento para o câncer com medicamento oral? \_\_\_\_\_

Nome do medicamento oral: \_\_\_\_\_

Qual a dose que faz uso? \_\_\_\_\_

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO MESTRADO EM ADESAO A.O. DO CHC/UFPR.

Por quantos dias toma o medicamento oral? \_\_\_\_\_

20. Tem dúvidas ou dificuldades para entender sua doença? (1) Sim (2) Não

21. Gostaria de entender mais a respeito dela? (1) Sim (2) Não

22. Que tratamento complementar a quimioterapia oral você realizou?

	Radioterapia	Nº sessões:	Início:	Término:
	Cirurgia	Data:	Tipo:	
	Hormonioterapia	Início:	Med:	Pos:
	Imunoterapia	Início:	Med:	Pos:

Relacionar os esquemas utilizados e as datas de início:

23. Você já interrompeu o tratamento do câncer realizado com a administração de quimioterápico por via oral alguma vez? (1) Sim (2) Não (3) Quando? \_\_\_\_\_

Quantas vezes? \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

24. Você já faltou às consultas agendadas nos últimos 6 meses? (1) Sim (2) Não

Motivos: \_\_\_\_\_

25. Você fez uso de outras terapias alternativas de tratamento para o controle do câncer? (1) Sim (2) Não

Quais? (1) Acupuntura (2) Florais (3) Fitoterapia (4) Homeopatia (5) Ioga  
(6) Massagens (7) Religião\* (8) Remédios caseiros\*, chás\* (9) Outros:

Quais\*? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

26. Possui alguma alergia a medicamento conhecida? (1) Sim (2) Não

Se sim, Qual(is): \_\_\_\_\_

27. Atribui ao medicamento alguns dos sintomas abaixo? (Identificar RAM, EA)

Avaliar lista específica para cada medicamento (Anexo IV)

28. Você tem outros problemas de saúde que necessite tomar medicamento?  
 ( ) sim ( ) não Quais Problemas?

Medicamento / Concentração	Posologia	Origem Prescrição	Indicação
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			

#### 29. Farmacoterapia Atual

Medicamento / Concentração	Posologia prescrita	Origem Prescrição Uso	Posologia utilizada										Tempo de uso
			Café		Almoço		Lanche		Jantar		h.d		SN
			A	D	A	D	A	D	A	D	-	-	
1.													
2.													
3.													
4.													
5.													
6.													
7.													
8.													
9.													

## APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DAS RAM OCORRIDAS DURANTE TRATAMENTO

### TAMOXIFENO

**Indicação:**

**Posologia:**

**Tempo de tratamento:**

**Relações Adversas**

#### Reações adversas significativas > 10%

- |  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Alterações de humor | <input type="checkbox"/> Alterações da pele  | <input type="checkbox"/> Amenorreia           | <input type="checkbox"/> Artralgia     |
| <input type="checkbox"/> Artrite             | <input type="checkbox"/> Corrimento vaginal  | <input type="checkbox"/> Depressão            | <input type="checkbox"/> Dor           |
| <input type="checkbox"/> Edema periférico    | <input type="checkbox"/> Erupções cutâneas   | <input type="checkbox"/> Faringite            | <input type="checkbox"/> Fraqueza      |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão         | <input type="checkbox"/> Linfedema           | <input type="checkbox"/> Menstruação alterada | <input type="checkbox"/> Náuseas       |
| <input type="checkbox"/> Perda de peso       | <input type="checkbox"/> Retenção de fluidos | <input type="checkbox"/> Sangramento vaginal  | <input type="checkbox"/> Vasodilatação |
| <input type="checkbox"/> Vômitos             |  |   |  |

#### Reações adversas 1 a 10%

- |   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Alopecia           | <input type="checkbox"/> Angina              | <input type="checkbox"/> Anemia                  | <input type="checkbox"/> Anorexia            |
| <input type="checkbox"/> Ansiedade          | <input type="checkbox"/> Aumento AST         | <input type="checkbox"/> Aumento bilirrubina     | <input type="checkbox"/> Aumento Creatina    |
| <input type="checkbox"/> Bronquite          | <input type="checkbox"/> Cólicas abdominais  | <input type="checkbox"/> Catarata                | <input type="checkbox"/> Cisto de ovário     |
| <input type="checkbox"/> Cisto              | <input type="checkbox"/> Edema               | <input type="checkbox"/> Diarreia                | <input type="checkbox"/> Distun. Articulação |
| <input type="checkbox"/> Dispneia           | <input type="checkbox"/> Dispepsia           | <input type="checkbox"/> Distúrbio menstrual     | <input type="checkbox"/> Dor                 |
| <input type="checkbox"/> Dor abdominal      | <input type="checkbox"/> Dor de cabeça       | <input type="checkbox"/> Dor músculo-esquelético | <input type="checkbox"/> Dor costas          |
| <input type="checkbox"/> Dor nos ossos      | <input type="checkbox"/> Dor mama            | <input type="checkbox"/> Fadiga                  | <input type="checkbox"/> Ganho de peso       |
| <input type="checkbox"/> Hemorragia vaginal | <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia | <input type="checkbox"/> Infecção TU             | <input type="checkbox"/> Infecção/septicemia |
| <input type="checkbox"/> Insônia            | <input type="checkbox"/> Irritação garganta  | <input type="checkbox"/> Isquemia cardiovascular | <input type="checkbox"/> Leucorréia          |
| <input type="checkbox"/> Mialgia            | <input type="checkbox"/> Neoplasia mama      | <input type="checkbox"/> Neoplasia               | <input type="checkbox"/> Obstipação          |
| <input type="checkbox"/> Oligomenorréia     | <input type="checkbox"/> Osteoporose         | <input type="checkbox"/> Parestesia              | <input type="checkbox"/> Reações alérgicas   |
| <input type="checkbox"/> Ruptura artrose    | <input type="checkbox"/> Síndrome gripal     | <input type="checkbox"/> Sinusite                | <input type="checkbox"/> Sudorese            |
| <input type="checkbox"/> Tontura            | <input type="checkbox"/> Tosse               | <input type="checkbox"/> Trombocitopenia         | <input type="checkbox"/> TVP                 |
| <input type="checkbox"/> Vaginite           | <input type="checkbox"/> Vulvovaginite       |  |  |

Tamoxifen: Drug information.. Disponível em: <<http://www.upToDate.com/online>>. Acesso em: 13/09/2013

Nota: Formulário para identificação das RAMs com tamoxifeno (exemplo). Para cada medicamento foi elaborado um formulário.

### APÊNDICE 3 – LOCALIZAÇÃO E PERCENTUAL DAS METÁSTASES IDENTIFICADAS

Localização das Metástases	n (%)
Metástase óssea	44 (19,8)
Metástase com tumor localmente avançado	22 (9,9)
Metástase pulmonar	17 (7,7)
Metástase no fígado	13 (5,9)
Metástase nos linfonodos	12 (5,4)
Metástase na medula óssea	12 (5,4)
Metástase na pele	8 (3,6)
Metástase local	5 (5,4)
Metástase na pleura	5 (2,3)
Metástase no mediastino	3 (1,4)
Metástase no retroperitônio	3 (1,4)
Metástase na coluna vertebral	2 (0,9)
Metástase no ovário	2 (0,9)
Metástase no tórax	2 (0,9)
Metástase no abdômen	1 (0,5)
Metástase na adrenal	1 (0,5)
Metástase no baço	1 (0,5)
Metástase no endométrio	1 (0,5)
Metástase nos linfonodos supra clavicular	1 (0,5)
Metástase no músculo peitoral	1 (0,5)
Metástase no pâncreas	1 (0,5)
Metástase no peritônio	1 (0,5)
Metástase no sacro	1 (0,5)

# APÊNDICE 4 – RELAÇÃO DAS COMORBIDADES IDENTIFICADAS NA AMOSTRA

Comorbidades	n (%)		Comorbidades	n (%)
Hipertensão arterial	110 (49,5)		Transtorno afetivo bipolar	3 (1,4)
Depressão	67 (30,2)		Tuberculose	3 (1,4)
Hiperlipidemias	54 (24,3)		Valvulopatia mitral	3 (1,4)
Hipotireoidismo	41 (18,5)		Varizes dos membros inferiores	3 (1,4)
Diabetes Mellitus	35 (15,8)		Varizes esofagianas	3 (1,4)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	25 (11,3)		Catarata	2 (0,9)
Artrose	22 (9,9)		Esquizofrenia	2 (0,9)
Ansiedade	18 (8,1)		Hérnia de disco	2 (0,9)
Câncer anterior	11 (5,0)		Infecção urinária	2 (0,9)
Osteoporose	11 (5,0)		Nefrolitíase	2 (0,9)
Trombose Venosa Profunda	11 (5,0)		Síndrome do pânico	2 (0,9)
Asma	9 (4,1)		Colelitíase	1 (0,5)
Gastrite	9 (4,1)		Dismenorréia	1 (0,5)
Fibromialgia	8 (3,6)		Doença de Alzheimer	1 (0,5)
Novo Câncer primário	8 (3,6)		Efizema pulmonar	1 (0,5)
Arritmias	7 (3,2)		Esclerose múltipla	1 (0,5)
Rinite	7 (3,2)		Estenose da artéria carótida	1 (0,5)
Infarto Agudo do Miocárdio	6 (2,7)		Glaucoma	1 (0,5)
Acidente Vascular Cerebral	5 (2,3)		Hemorragia Digestiva Alta	1 (0,5)
Doença Arterial Coronariana	5 (2,3)		Hérnia de hiato	1 (0,5)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	5 (2,3)		Hiperplasia Prostática Benigna	1 (0,5)
Hepatite	5 (2,3)		Leishmaniose	1 (0,5)
Artrite	4 (1,8)		Lupus	1 (0,5)
Doença de Chagas	4 (1,8)		Marca passo	1 (0,5)
Gota	4 (1,8)		Mielodisplasia	1 (0,5)
Bronquite	3 (1,4)		Nefropatia	1 (0,5)
Cirrose hepática	3 (1,4)		Parkinson	1 (0,5)
Enxaqueca	3 (1,4)		Refluxo	1 (0,5)
Hipertriglicerolemia	3 (1,4)		Síndrome Budd Chiari	1 (0,5)
Insônia	3 (1,4)		Síndrome do manguito rotator	1 (0,5)
Insuficiência Renal Crônica	3 (1,4)		Síndrome metabólica	1 (0,5)

## APÊNDICE 5 – COMORBIDADES CLASSIFICADAS PELOS CAPÍTULOS DO CID-10

<b>Capítulo CID-10</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>n (%)</b>
IX	Doenças do aparelho circulatório	123 (55,4)
IV	Doenças endócrinas, nutricionais ou metabólicas	99 (44,6)
V	Transtornos mentais e comportamentais	77 (34,7)
XIII	Doenças do sistema osteomuscular do tecido conjuntivo	40 (18,0)
XI	Doenças aparelho digestivo	20 (9,0)
II	Neoplasias	18 (8,1)
X	Doenças do aparelho respiratório	18 (8,1)
VIII	Doenças do ouvido, apófise e mastóide	13 (5,9)
XIV	Doenças do aparelho geniturinário	9 (4,1)
I	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	8 (3,6)
VI	Doenças do sistema nervoso	7 (3,2)
III	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	4 (1,8)
VII	Doenças do olho e anexos	4 (1,8)

Fonte: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid10.htm>



## APÊNDICE 6 – RELAÇÃO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES

<b>Código ACT</b>	<b>Medicamento</b>	<b>n (%)</b>	<b>Código ACT</b>	<b>Medicamento</b>	<b>n (%)</b>
A02B	Omeprazol	86 (38,7)	G04C	Doxazosina	8 (3,6)
B01A	AAS	63 (28,4)	M01A	Ibuprofeno	8 (3,6)
N02B	Paracetamol	48 (21,6)	B01A	Varfarina	8 (3,6)
C10A	Sinvastatina	45 (20,3)	A10B	Glibenclamida	7 (3,2)
N02A	Codeína	44 (19,8)	L02A	Gosserrelina	7 (3,2)
C03A	Hidroclorotiazida	43 (19,4)	N06A	Sertralina	7 (3,2)
C09A	Enalapril	38 (17,1)	M01A	Cafeína+Carisoprolol+ Diclofenaco de sódio + Paracetamol	6 (2,7)
C09C	Losartana	38 (17,1)	N05B	Diazepam	6 (2,7)
H03A	Levotiroxina	37 (16,7)	N06D	Ginkgo biloba	6 (2,7)
C07A	Atenolol	25 (11,3)	M04A	Halopurinol	6 (2,7)
N06A	Amitriptilina	24 (10,8)	R06A	Levocetirizina	6 (2,7)
N06A	Fluoxetina	23 (10,4)	B03B	Vitaminas complexo B	6 (2,7)
N03A	Gabapentina	23 (10,4)	B01A	Cilostazol	5 (2,3)
A10B	Metformina	23 (10,4)	C05C	Diosmina+Flavonóide	5 (2,3)
C08C	Anlodipino	22 (9,9)	A03F	Domperidona	5 (2,3)
A12A	Carbonato de cálcio e Vitamina D	21 (9,5)	C01D	Isossorbida	5 (2,3)
B03B	Ácido fólico	18 (8,1)	A07D	Loperamida	5 (2,3)
C03C	Furosemida	18 (8,1)	N05A	Risperidona	5 (2,3)
N06A	Venlafaxina	18 (8,1)	M05B	Alendronato	4 (1,8)
N02B	Dipirona	15 (6,8)	C01B	Amiodarona	4 (1,8)
Outros	Outros (homeopáticos ou fitoterápicos)	15 (6,8)	N03A	Carbamazepina	4 (1,8)
N02A	Morfina	14 (6,3)	M03B	Ciclobenzaprida	4 (1,8)
C07A	Carvedilol	13 (5,9)	N06A	Citalopram	4 (1,8)
C03D	Espironolactona	12 (5,4)	C07D	Clordalidona	4 (1,8)
A02A	Carbonato de cálcio	11 (5,0)	A09A	Metoclopramida+Dimeticona+Pepsina	4 (1,8)
N03A	Clonazepam	11 (5,0)	C07A	Metoprolol	4 (1,8)
A10A	Insulina	11 (5,0)	M01A	Nimesulide	4 (1,8)
B03A	Ferro	10 (4,5)	A11A	Polivitamínico	4 (1,8)
A11C	Vitamina A e D	10 (4,5)	A02B	Ranitidina	4 (1,8)
C09A	Captopril	9 (4,1)	L01X	Trastuzumabe	4 (1,8)
N02B	Dipirona+Orfenadrina+Cafeína	9 (4,1)	A03F	Bromoprida	3 (1,4)
C10A	Omega 3	9 (4,1)	R03B	Budesonida	3 (1,4)
M05B	Pamidronato	9 (4,1)	N07C	Cinarizina	3 (1,4)
C07A	Propranolol	9 (4,1)	R06A	Dexclorfeniramina	3 (1,4)
C01A	Digoxina	8 (3,6)	A10B	Gliclazida	3 (1,4)

continua

continuação

Código ACT	Medicamento	n (%)	Código ACT	Medicamento	n (%)
C03D	Hidroclorotizida+Amilorida	3 (1,4)	S01F	Dehomatropina+ Hiosciamina+Hioscina+ Dipirona	1 (0,4)
A06A	Lactulose	3 (1,4)	S01B	Diclofenaco de potássio	1 (0,4)
N02A	Tramadol	3 (1,4)	C08D	Diltiazem	1 (0,4)
M05B	Ácido zoledrônico	2 (0,9)	P03A	Dimeticona	1 (0,4)
N07C	Betaistina	2 (0,9)	N02B	Dipirona+Isometepteno+ Cafeína	1 (0,4)
A06A	Bisacodil	2 (0,9)	N06D	Donepezila	1 (0,4)
N05A	Carbolíio	2 (0,9)	S01E	Dorzolamida	1 (0,4)
N02A	Codeína associada	2 (0,9)	G03C	Estrogeron	1 (0,4)
H02A	Dexametasona	2 (0,9)	M01A	Etodolaco	1 (0,4)
N06A	Escitalopram	2 (0,9)	M01A	Etoricoxibe	1 (0,4)
J02A	Fluconazol	2 (0,9)	M01A	Fenilbutasona	1 (0,4)
R01A	Fluticasona	2 (0,9)	R03A	Fenoterol	1 (0,4)
M01A	Glucosamina+ Condroitina	2 (0,9)	G04C	Finasterina	1 (0,4)
N05A	Haloperidol	2 (0,9)	A12A	Fosfato de cálcio e Colecalciferol	1 (0,4)
C02A	Metildopa	2 (0,9)	A10B	Glimepirida	1 (0,4)
C08C	Nifedipino	2 (0,9)	C02D	Hidralazina	1 (0,4)
C01D	Propatilnitrato	2 (0,9)	C09B	Indapamida	1 (0,4)
B01A	Rivaroxabana	2 (0,9)	H03C	Iodo	1 (0,4)
N06A	Trazodona	2 (0,9)	C07A	Labetalol	1 (0,4)
A11H	Vitamina B3	2 (0,9)	S01E	Latanoprosta	1 (0,4)
J05A	Aciclovir	1 (0,4)	N05B	Lorazepam	1 (0,4)
N03A	Ácido valpróico	1 (0,4)	M01A	Meloxicam	1 (0,4)
J01C	Amoxicilina	1 (0,4)	A03F	Metoclopramida	1 (0,4)
L01X	Anagrelida	1 (0,4)	A06A	Óleo mineral	1 (0,4)
C10A	Atorvastatina	1 (0,4)	J01X	Nitrofurantoína	1 (0,4)
L04A	Azatioprina	1 (0,4)	C09C	Olmesartana	1 (0,4)
M03B	Baclofeno	1 (0,4)	A04A	Ondansetrona	1 (0,4)
A11D	Benfotiamina	1 (0,4)	N02C	Orgatamina+Paracetamol + Hioscina+Atropina	1 (0,4)
N06A	Bupropiona	1 (0,4)	A02B	Pantoprazol	1 (0,4)
N06B	Cafeína	1 (0,4)	N06A	Paroxetina	1 (0,4)
M02A	Capsaicina	1 (0,4)	N06B	Piracetam+Cinarizina	1 (0,4)
M03A	Carisoprodol+ Fenilbutazona+ Paracetamol	1 (0,4)	H02A	Prednisona	1 (0,4)
R06A	Cetirizina	1 (0,4)	G03C	Promestrieno	1 (0,4)
R06A	Cetirizina	1 (0,4)	C01B	Propafenona	1 (0,4)
B01A	Clopidogrel	1 (0,4)	C07B	Propranolol+ Hidroclorotiazida	1 (0,4)
M04A	Colchicina	1 (0,4)	G03X	Raloxifeno	1 (0,4)
B01A	Cumarina	1 (0,4)	C09A	Ramipril	1 (0,4)

continua

conclusão

<b>Código ACT</b>	<b>Medicamento</b>	<b>n (%)</b>	<b>Código ACT</b>	<b>Medicamento</b>	<b>n (%)</b>
N06D	Rivastigmina	1 (0,4)	N02A	Tramadol+Paracetamol	1 (0,4)
R03A	Salbutamol	1 (0,4)	C09C	Valsartana	1 (0,4)
P03A	Simeticona	1 (0,4)	C08D	Verapamil	1 (0,4)
C07A	Sotalol	1 (0,4)	A10B	Vildagliptina	1 (0,4)
R03D	Teofilina	1 (0,4)	A11H	Vitamina E	1 (0,4)
S01E	Timolol	1 (0,4)	N05C	Zolpidem	1 (0,4)

## APÊNDICE 7 – RELAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS IDENTIFICADAS

<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>n (%)</b>		<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>n (%)</b>
Dor	166 (74,8)		Vômito	24 (10,8)
Edema	108 (48,6)		Descoloração ou escurecimento das unhas	23 (10,4)
Alteração do humor	97 (43,7)		Faringite	22 (9,9)
Tontura	93 (41,9)		Artralgia	21 (9,5)
Fraqueza	92 (41,4)		Esteatose hepática	21 (9,5)
Fadiga	89 (40,1)		Câimbras	19 (8,6)
Ansiedade	87 (39,2)		Desconforto gastro intestinal	19 (8,6)
Dor nas costas	84 (37,8)		Diminuição do apetite	19 (8,6)
Insônia	84 (37,8)		Pele seca	19 (8,6)
Dor de cabeça	83 (37,4)		Secura vaginal	19 (8,6)
Constipação	79 (35,6)		Visão anormal	19 (8,6)
Síndrome gripal	79 (35,6)		Dor na coluna	18 (8,1)
Ganho de peso	75 (33,8)		Dor nos braços	17 (7,7)
Calorões	73 (32,9)		Queda de cabelo	17 (7,7)
Dor nas pernas	68 (30,6)		Síndrome mão-pé	17 (7,7)
Tosse	68 (30,6)		Nervosismo	16 (7,2)
Náusea	63 (28,4)		Dor nas articulações	15 (6,8)
Sudorese	63 (28,4)		Anorexia	14 (6,3)
Dispneia	59 (26,6)		Dor no peito	14 (6,3)
Depressão	51 (23,0)		Febre	14 (6,3)
Corrimento vaginal	49 (22,1)		Impotência	14 (6,3)
Perda de peso	48 (21,6)		Mal estar	14 (6,3)
Dor na mama	47 (21,2)		Rash na pele	14 (6,3)
Dor nos ossos	47 (21,2)		Diminuição da libido	13 (5,9)
Dor abdominal	46 (20,7)		Esquecimento	13 (5,9)
Sonolência	38 (17,1)		Alopecia ou queda acentuada do cabelo	12 (5,4)
Alteração na cor da pele	33 (14,9)		Irritação nos olhos	12 (5,4)
Diarreia	33 (14,9)		Mialgia	12 (5,4)
Irritação da garganta	33 (14,9)		Calafrios	11 (5,0)
Prurido	32 (14,4)		Síndrome do túnel do carpo	11 (5,0)
Descamação da pele	31 (14,0)		Hiperplasia do endométrio	11 (5,0)
Infecção do trato urinário	31 (14,0)		Epigastralgia	11 (5,0)
Parestesia	30 (13,5)		Hemorragia retal ou anal	11 (5,0)
Astenia	27 (12,2)		Atrofia das unhas	10 (4,5)
Dispepsia	27 (12,2)		Dor no local da cirurgia	10 (4,5)
Sangramento vaginal	26 (11,7)		Dor pélvica	10 (4,5)
Cansaço	25 (11,3)		Reações alérgicas	10 (4,5)
Dor músculo esquelética	25 (11,3)		Dor nos joelhos	9 (4,1)

continua

conclusão

<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>n (%)</b>		<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>n (%)</b>
Erupções cutâneas	9 (4,1)		Dermatite	3 (1,4)
Herpes zoster	9 (4,1)		Dor de garganta	3 (1,4)
Menstruação alterada	9 (4,1)		Equimoses	3 (1,4)
Mucosite	9 (5,4)		Lesões na pele	3 (1,4)
Estomatite	8 (3,6)		Plaquetopenia	3 (1,4)
Incontinência urinária	8 (3,6)		Sangramento digestivo	3 (1,4)
Neuropatia periférica	8 (3,6)		Vertigem	3 (1,4)
Confusão	7 (3,2)		Xerostomia	3 (1,4)
Coriza	7 (3,2)		Ascite	2 (0,9)
Desconforto oral	7 (3,2)		Dor no quadril	2 (0,9)
Dor nos ombros	7 (3,2)		Fotofobia	2 (0,9)
Rinite	7 (3,2)		Hematúria	2 (0,9)
Cistite	6 (2,7)		Hirsutismo	2 (0,9)
Descoloração da pele	6 (2,7)		Manchas na pele	2 (0,9)
Eritema facial	6 (2,7)		Polidipsia	2 (0,9)
Enjoo	6 (2,7)		Pólipo endometrial	2 (0,9)
Hiperpigmentação	6 (2,7)		Poliúria	2 (0,9)
Hipertensão	6 (2,7)		Sangramento nasal	2 (0,9)
Rubor facial	6 (2,7)		Trombo embolismo pulmonar	2 (0,9)
Trombose venosa profunda	6 (2,7)		Vulvovaginite	2 (0,9)
Anemia	5 (2,3)		Zumbido	2 (0,9)
Artrite	5 (2,3)		Artrose	1 (0,5)
Catarata	5 (2,3)		Aumento dos níveis de triglicerídeos	1 (0,5)
Desorientação	5 (2,3)		Conjuntivite	1 (0,5)
Disúria	5 (2,3)		Diminuição da audição	1 (0,5)
Letargia	5 (2,3)		Galactorreia	1 (0,5)
Queda	5 (2,3)		Icterícia	1 (0,5)
Tristeza	5 (2,3)		Linfedema	1 (0,5)
Esplenomegalia	4 (1,8)		Prolapso uterino	1 (0,5)
Ginecomastia	4 (1,8)		Salivação	1 (0,5)
Hepatomegalia	4 (1,8)		Suor noturno	1 (0,5)
Hipóxia	4 (1,8)		Taquicardia	1 (0,5)
Infecção	4 (1,8)		Tremores	1 (0,5)
Neutropenia	4 (1,8)		Trombose no olho	1 (0,5)
Sangramento na mucosa	4 (1,8)		Trombocitopenia	1 (0,5)
Sensibilidade mama	4 (1,8)		Ulceração da pele	1 (0,5)

## APÊNDICE 8 – RELAÇÃO DAS ALERGIAS IDENTIFICADAS

<b>Origem da alergia dos medicamentos</b>	<b>n (%)</b>	<b>Classificação ATC</b>
Analgésicos	15 (23,2)	N02
Antibacterianos de uso sistêmico	15 (23,2)	J01
Terapia endócrina	5 (7,6)	L02
Corticosteroides para uso sistêmico	4 (6,1)	H02
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	4 (6,1)	M01
Preparações para tosse e resfriado	3 (4,7)	R05
Psicoanalépticos	3 (4,7)	N06
Agentes antineoplásicos	3 (4,7)	L01
Medicamentos para distúrbios gastrintestinais	2 (3,1)	A03
Antiepilépticos	2 (3,1)	N03
Agentes antitrombóticos	1 (1,5)	B01
Diuréticos	1 (1,5)	C03
Medicamentos para distúrbios relacionados com ácidos	1 (1,5)	A02
Medicamentos para constipação	1 (1,5)	A06
Oftalmológicos	1 (1,5)	S01
Anti-histamínicos para uso sistêmico	1 (1,5)	R06
Antieméticos e antinauseantes	1 (1,5)	A04
Anestésicos	1 (1,5)	N01
Outros medicamentos do sistema nervoso	1 (1,5)	N07

## **ANEXOS**

ANEXO 1 –	ROL DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS LIBERADOS PELA ANS EM 2014 .....	144
ANEXO 2 –	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CHC/UFPR.....	148
ANEXO 3 –	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	150
ANEXO 4 –	INSTRUMENTOS ARMS E BMQ.....	152
ANEXO 5 –	INSTRUMENTO MARQUES.....	153
ANEXO 6 –	MODELO DE RELATÓRIO DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELO SIH.....	154
ANEXO 7 –	MODELO DE RELATÓRIO DE EMISSÃO DA APAC DISPONIBILIZADO PELO SIH.....	155

## ANEXO 1 – ROL DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS LIBERADOS PELA ANS EM 2014

**TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER**

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Abiraterona, Acetato de	Próstata	Metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com docetaxel
Anastrozol	Mama	Adjuvante na pós-menopausa em mulheres com tumor receptor hormonal positivo
	Mama	Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático receptor hormonal positivo
	Mama	Câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa com progressão da doença em uso de tamoxifeno
Bicalutamida	Próstata	Avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica
	Próstata	Metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.
Bussulfano	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Sem especificação de fase da doença
Capecitabina	Colorretal	Primeira Linha em câncer metastático
	Colorretal	Adjuvante para pacientes em estágio II com critério de alto risco ou Dukes C (estágio III), submetidos à ressecção completa do tumor primário
	Gástrico	Câncer em estágio avançado, desde que associado com compostos de platina, como a cisplatina ou oxaliplatina
	Mama	Metastático, após falha de antraciclina ou taxano, ou em face de contraindicação para estas medicações
Ciclofosfamida	Leucemias	Sem especificação de fase da doença
	Linfomas	Sem especificação de fase da doença
	Mama	Sem especificação de fase da doença
	Micose Fungóide	Estágios avançados
	Mieloma Múltiplo	Sem especificação de fase da doença
	Neuroblastomas	Em pacientes com disseminação
	Ovário	Sem especificação de fase da doença
	Retinoblastomas	Sem especificação de fase da doença
Clorambucila	Linfoma de Hodgkin	Sem especificação de fase da doença
	Linfoma Não-Hodgkin	Sem especificação de fase da doença
	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Sem especificação de fase da doença

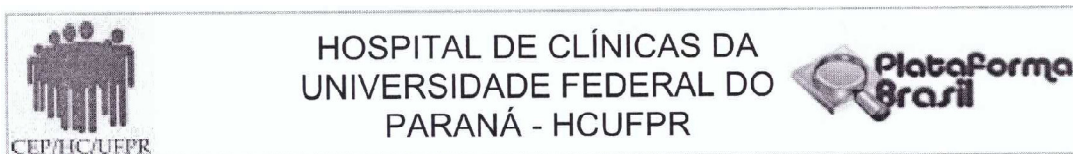


SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Dasatinibe	LLA - Leucemia Linfocítica (Linfoblástica) Aguda	Cromossomo Ph+ com resistência ou intolerância à terapia anterior
	Leucemia granulocítica) Crônica	Fases crônica, acelerada ou blástica mieloide/ linfoide com resistência ou intolerância ao tratamento anterior incluindo imatinibe
Dietilelbestrol	Mama	Casos paliativos
	Próstata	Casos paliativos
Erlotinibe, Cloridrato de	Pulmão não pequenas-células	Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos éxons 19 ou 21
Etoposídeo	Leucemias agudas	Não linfocíticas
	Linfoma de Hodgkin	Sem especificação de fase da doença
	Linfoma Não-Hodgkin	Sem especificação de fase da doença
	Pulmão pequenas células	Em combinação com outros agentes quimioterápicos
	Testículo	Tumores refratários que já receberam tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico apropriados
Everolimus	Mama	Câncer de mama metastático receptor hormonal positivo após falha de primeira linha hormonal, em associação com exemestano
Exemestano	Mama	Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor receptor hormonal positivo, seja de início imediato ou após 2-3 anos de tratamento com tamoxifeno
	Mama	Câncer de mama metastático em mulheres na menopausa, com tumores receptor hormonal positivo, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrógeno
	Mama	Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado receptor hormonal positivo, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama
Fludarabina	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tumores de células B
Flutamida	Próstata	Indicado como monoterapia (com ou sem orquiectomia) ou em combinação com um agonista LHRH ("luteinizing hormone-releasing hormone"), no tratamento do câncer avançado em pacientes não-tratados previamente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram refratários à castração

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Gefitinibe	Pulmão não pequenas-células	Câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso; Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos éxons 19 ou 21
Hidroxiuréia	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Fase crônica
Imatinibe	LLA - Leucemia Linfocítica (Linfoblástica) Aguda	Cromossomo Ph+ recaída ou refratária
	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Recém diagnosticada LMC Cromossomo Ph+ fase crônica; crise blástica; fase acelerada; fase crônica após falha de interferon
	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	Irressecável ou metastático
	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	Adjuvante do tratamento de casos ressecados de alto risco
Lapatinibe, Ditossilato de	Mama	Tratamento do tumor metastático HER2+ , após falha de trastuzumabe, em associação com capecitabina ou letrozol
Letrozol	Mama	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumores receptor hormonal positivo
Megestrol, Acetato de	Endométrio	Como paliativo do carcinoma avançado (doença recorrente, inoperável ou metastática)
	Mama	Como paliativo do carcinoma avançado (doença recorrente, inoperável ou metastática)
Melfalano	Mieloma Múltiplo	Sem especificação de fase da doença
	Ovário	Câncer Avançado
Mercaptopurina	LLA - Leucemia Linfocítica (Linfoblástica) Aguda	Indução da remissão e manutenção
	LMA - Leucemia Mielóide (mielocítica, mielógena, mieloblástica, mielomonocítica) Aguda	Indução da remissão e manutenção
	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Sem especificação de fase da doença
Metotrexato	Cabeça e pescoço	Sem especificação de fase da doença
	Linfoma de Hodgkin	Sem especificação de fase da doença
	LLA - Leucemia Linfocítica (Linfoblástica) Aguda	Sem especificação de fase da doença
	Mama	Sem especificação de fase da doença
	Sarcoma osteogênico	Sem especificação de fase da doença
	Tumor trofoblástico gestacional	Sem especificação de fase da doença

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Mitotano	Córtex suprarrenal	Carcinoma inoperável
Nilotinibe	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Fase crônica acelerada, Ph+ resistentes ou intolerantes a terapia prévia incluindo imatinibe
Pazopanibe	Rim	Irressecável ou metastático em primeira linha
Sorafenibe	Hepatocarcinoma	Em casos irressecáveis
Sunitinibe, Malato de	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	Tumor estromal gastrointestinal (GIST) após progressão da doença em uso de imatinibe ou intolerância ao imatinibe
	Rim	Irressecável ou metastático em primeira linha
Tamoxifeno, Citrato de	Mama	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores receptor hormonal positivo
Tegafur - Uracil	Cólon-reto	Tratamento de doença adjuvante e tratamento de doença metastática
	Estômago	Tratamento de doença adjuvante e tratamento de doença metastática
Temozolamida	SNC - Sistema Nervoso Central	Glioblastoma multiforme em adjuvância ou doença recidivada
	SNC - Sistema Nervoso Central	Glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo após terapia padrão
Tioguanina	LLA - Leucemia Linfocítica (Linfoblástica) Aguda	Sem especificação de fase da doença
	LMA - Leucemia Mielóide (mielocítica, mielógena, mieloblástica, mielomonocítica) Aguda	Sem especificação de fase da doença
	LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica	Sem especificação de fase da doença
Topotecana, Cloridrato de	Pulmão pequenas células	Casos de recaída após falha de quimioterápico de 1ª linha
Tretinoína (ATRA)	Leucemia Promielocítica	Indução de remissão
Vemurafenibe	Melanoma	Metastático com mutação V600E do gene BRAF, primeira linha
Vinorelbina	Pulmão	Carcinoma de pulmão não de pequenas células
	Mama	Carcinoma de mama

## ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CHC/UFPR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS DE USO ORAL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA ADULTO DO HC DA UFPR

**Pesquisador:** Vânia Mari Salvi Andrzejewski

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 23362213.7.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 468.629

**Data da Relatoria:** 19/11/2013

**Apresentação do Projeto:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP nº 443.903 de 29/10/2013.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP nº 443.903 de 29/10/2013.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP nº 443.903 de 29/10/2013.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP nº 443.903 de 29/10/2013.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE foi depurado dos seus erros de digitação e agora figura no mesmo o número de telefone do CEP do HC-UFPR. A análise de mérito também vem firmada pelo orientador.

**Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br





HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 468.629

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram atendidas adequadamente.

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

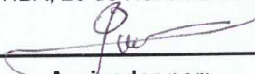
Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 26 de Novembro de 2013

  
\_\_\_\_\_  
**Assinador por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 80.060-900

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Vânia Mari Salvi Andrzejewski (farmacêutica) juntamente com o Prof. Dr. José Zanis Neto e o Prof. Dr. Sérgio Lunardon Padilha, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor (a) para participar de um estudo intitulado "Avaliação da adesão dos pacientes com câncer, em tratamento com medicamentos de uso oral, atendidos no Ambulatório de Oncologia e Hematologia adulto do HC da UFPR".

Este estudo tem como objetivo coletar informações como pacientes em tratamento e saber como está ocorrendo o tratamento com os remédios de uso oral que são prescritos pelos médicos do Ambulatório de Oncologia e hematologia do HC - SAM-16.

Caso o senhor concorde em participar da pesquisa, será necessário responder a uma pesquisa composta de uma várias perguntas sobre a sua condição de vida e de saúde e responder as perguntas definidas em três formulários independentes, criados por vários pesquisadores, que irão nos ajudar a identificar como está a situação de uso dos seus medicamentos de uso oral, utilizados para o tratamento do câncer ou para outros problemas de saúde que eventualmente o senhor(a) possa ter.

Para participar não será necessário que o senhor(a) venha ao SAM-16 em outros dias além daqueles já agendados para suas consultas, exames ou recebimento do medicamento. Vamos aproveitar um desses momentos para fazermos a entrevistas que, não deve demorar mais de 30 minutos. A entrevista será realizada uma única vez para a maioria dos pacientes. Um número pequenos de pacientes, entre aqueles que apresentarem alguma dificuldade para utilizar os medicamentos, serão convidados a participar de uma série de 5 consultas com a farmacêutica, aonde iremos trabalhar formas e orientações que ajudem a melhorar o uso destes produtos.

Neste tipo de pesquisa não prevemos que possa ocorrer algum risco adicional ao já estabelecido em seu tratamento mas, poderá ocorrer alguns desconforto emocional ao precisar relatar possíveis reações desagradáveis que o senhor(a) enfrentou com o uso do medicamento. Salientamos que mesmo após a entrevista ter encerrado a pesquisadora princípio, Farmacêutica Vânia Mari Salvi Andrzejewski estará a disposição para atendê-los através dos telefones (41) 3360-1814, (41) 3360-1081, pelo celular (41) 9830-9696 ou no próprio SAM-16.

Neste estudo não haverá qualquer tipo de pagamento em dinheiro ou ressarcimento caso o senhor(a) concorde em participar. Também entendemos que não haverá custo adicional ao que o senhor(a) já utilizada para fazer o tratamento do câncer no Hospital de Clínicas da UFPR. Os benefícios esperados com essa pesquisa poderão não beneficiá-lo diretamente, mas deverá ser útil para que a Equipe do SAM-16 possa ajudar outros pacientes que apresentem dificuldade em cumprir o tratamento com medicamentos de uso oral, seja pela dificuldade em consegui-los ou para toma-los. Com os resultados serão divulgados em revistas médicas, acreditamos que sua participação irá contribuir para o avanço das pesquisas nestas área.

Se o senhor(a) tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - CEP do Hospital de Clínicas da UFPR. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento

científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. Esclarecemos ainda que a sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser discutidas nos estudos realizados com os estudantes ou residentes do SAM-16 e com os pesquisadores responsáveis pelo estudo. No entanto, para a divulgação em relatório ou publicação, o seu nome estará codificado, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba: / /

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

Curitiba: / /

\_\_\_\_\_  
(Nome/Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

## ANEXO 4 – INSTRUMENTOS ARMS E BMQ

## ATITUDES, CRENÇAS E COMPORTAMENTOS DIANTE DO TRATAMENTO

PACIENTE:		DATA: ____/____/____	
<b>ADHERENCE TO REFILLS AND MEDICATIONS SCALE (ARMS)</b> <small>Kripalani S, Riser J, Gatti MK, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refill and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 12(1):119-23. 2009.</small>			
Com que frequência você:	Nunca	Às Veze	Quase sempre
T1. Esquece de tomar seus medicamentos?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T2. Decide não tomar seus medicamentos naquele dia?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
R3. Esquece de ir à farmácia pegar seus medicamentos?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
R4. Deixa acabar seus medicamentos?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T5. Deixa de tomar seu medicamento porque vai a uma consulta médica?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T6. Deixa de tomar seu medicamento quando se sente melhor?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T7. Deixa de tomar seu medicamento quando se sente mal ou doente?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T8. Deixa de tomar seu medicamento quando está mais descuidado consigo mesmo?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T9. Muda a dose do seu medicamento por alguma necessidade? (como quando você toma mais ou menos comprimidos do que deveria tomar)	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
T10. Esquece de tomar o medicamento quando tem que tomar mais de uma vez ao dia?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
R11. Deixa de adquirir seu medicamento por causa do preço muito caro?	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
R12. Se antecipa e busca seu medicamento na farmácia antes mesmo de acabar seu medicamento em casa?	[ 4 ]	[ 3 ]	[ 2 ]
<b>SOMATÓRIA TOTAL:</b>	/48	<b>SOMA T:</b> /32	<b>SOMA R:</b> /16
Melhor adesão = 12 / Pior Adesão = 48		Melhor = 4 / Pior = 32	

<b>BELIEFS ABOUT MEDICATIONS (BMQ)</b> <small>Salgado T, Marques A, Geraldes L, Beutner S, Horne R, Fernandez-Ulloa F. Cross-cultural adaptation of the Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. São Paulo medical journal. 2013 Apr;121(2):88-94.</small>			
Opinião do paciente sobre os medicamentos que lhe foram receitados:	concordo	não tenho certeza	discordo
N1 - Atualmente, a minha saúde depende destes medicamentos	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
P1 - Ter que tomar estes medicamentos me preocupa	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
N2 - A minha vida seria impossível sem estes medicamentos	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
P2 - Às vezes os efeitos em longo prazo destes medicamentos me preocupam	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
N3 - Sem estes medicamentos, eu estaria muito doente	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
P3 - Estes medicamentos são um mistério para mim	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
N4 - A minha saúde no futuro dependerá destes medicamentos	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
P4 - Estes medicamentos perturbam a minha vida	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
P5 - Às vezes me preocupo em ficar muito dependente destes medicamentos	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
N5 - Estes medicamentos protegem-me de ficar pior	[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]
P6 - Estes medicamentos me dão efeitos secundários desagradáveis	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
<b>SOMATÓRIA NECESSIDADE:</b>	/ 15	<b>Escala 0-100:</b>	N =
<b>SOMATÓRIA PREOCUPAÇÃO:</b>	/ 18	<b>Escala 0-100:</b>	P =
Algum(uns) Medicamento(s) problemático(s)? [ ] SIM [ ] NÃO Quais / por que:			



## ANEXO 5 – INSTRUMENTO MARQUES

FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A ADEÇÃO AO TRATAMENTO  
MARQUES, 2008

Leia as questões abaixo e assinale a alternativa que melhor corresponder ao grau de influência de cada motivo que pode dificultar seu tratamento.

Motivos	Concordo totalmente	Concordo em parte	Estou indeciso	Discordo em parte	Discordo totalmente
01. Os remédios orais provocam efeitos adversos indesejáveis	5	4	3	2	1
02. Esqueço de tomar os remédios	5	4	3	2	1
03. Preciso de ajuda para tomar os remédios	5	4	3	2	1
04. Tenho muitos remédios para tomar	5	4	3	2	1
05. Não sei como tomar os remédios	5	4	3	2	1
06. O tratamento oral é complicado, difícil	5	4	3	2	1
07. Tenho dificuldade de lembrar o dia do re-início do remédio oral	5	4	3	2	1
08. Tenho dificuldade em comprar os remédios orais	5	4	3	2	1
09. Não sei se devo tomar os remédios antes, depois ou com as refeições	5	4	3	2	1
10. O remédio é difícil de engolir	5	4	3	2	1
11. Esqueço de comparecer as consultas	5	4	3	2	1
12. O tratamento com remédios orais proporciona menos falta ao trabalho	1	2	3	4	5
13. A equipe de saúde tem ajudado no tratamento com medicação oral	1	2	3	4	5
14. Tenho horários certos para tomar os remédios	1	2	3	4	5
15. Conheço o nome e a dose dos remédios antes de tomar	1	2	3	4	5
16. Guardo os remédios em local adequado	1	2	3	4	5
17. Tomo o remédio mesmo quando me sinto mal	1	2	3	4	5

## ANEXO 6 – MODELO DE RELATÓRIO DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS PELO SIH

HC-UFPR CONSULTA DE HISTORICO DE PERFIL FARM. FMD4M01

-----

Cliente: 1168312-6 Idade: 69 a 3 S: F  
 Origem: AMBULATORIO

22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 Dias

■ ANASTROZOL 1mg comp	1.000 24:00 VO 30	36 =>
DipirONA 1g amp	1.000 24:00 EV	1 =>
CAPTOPRIL 25mg comp	2.000 24:00 VO	1 =>

PF:1-Ajuda 7-Volta Pg 8-Avanca Pg 12-Retorna

HC-UFPR CONSULTA DE HISTORICO DE PERFIL FARM. FMD4M02

-----

Cliente: 1168312-6 Idade: 69 a 3 S: F  
 Medicamento : ANASTROZOL 1mg comp Dose: 1.000 Interv: 24:00 Via: VO  
 Origem: AMBULATORIO

Data	Qt Disp	Mot N/Disp	Qt Devol	Mot Dev	Qt Adm
■ 30/04/2015	30.00000				30.00000
→ 02/04/2015	30.00000				30.00000
→ 19/02/2015	30.00000				30.00000
09/01/2015	30.00000				30.00000
→ 02/12/2014	30.00000				30.00000
21/10/2014	30.00000				30.00000
22/09/2014	30.00000				30.00000
21/08/2014	30.00000				30.00000
21/07/2014	30.00000				30.00000
18/06/2014	30.00000				30.00000
14/05/2014	30.00000				30.00000
09/04/2014	30.00000				30.00000
07/03/2014	30.00000				30.00000
04/02/2014	30.00000				30.00000

PF:1-Ajuda 7-Volta Pg 8-Avanca Pg 12-Retorna

## ANEXO 7 – MODELO DE RELATÓRIO DE EMISSÃO DA APAC DISPONIBILIZADO PELO SIH

SIH - Sistema de Informação Hospitalar do HC

HC-UFPR CONSULTA DE APAC - QUIMIOTERAPIA ABE2M01

-----

Registro: 11703003

Unidade:  
Ambulatorio: 584 ONCOLOGIA CLÍNICA  
Codnome Medico Solicitante:  
Procedimentos Solicitados: 304020338 HORMONIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVA  
304080071 INIBIDOR DA OSTEOLISE

CID-10: C50 9 MAMA NE  
C79 5 NEOPL MALIG SECUND OSSOS E MED

Localizacao Tumor: MAMA  
Linfonodos Regionais Invadidos: 1 (1-Sim, 2-Nao, 3-Nao avaliaveis)  
Localizacao Metastase: OSSEA/RECIDIVA MAMA NA PELE  
Estadio (UICC): III TUMOR LOCAL EXTENSO OU I e (R-Recidiva, ' '-Nao Recidiva)  
Estadio (outro sistema):  
Grau Histopatologico: GX (GX, G1, G2, G3, G4)  
CID - Morfologico: M8521 / 3 CARCINOMA DUCTULAR INFILTRANTE  
Data: 29 / 9 / 2011 Ano/Codigo de Transacao SMS: /

PF1-Ajuda 12-Retorna  
UM1D0963A PRESSIONE <ENTER> PARA CONTINUAR

SIH - Sistema de Informação Hospitalar do HC

HC-UFPR CONSULTA DE APAC - QUIMIOTERAPIA ABE2M02

-----

Registro: 11703003

Tratamentos anteriores: S (S/N) Se Sim, informar Quais:  
1- QT PREVIA:AC  
2- TAMOXIFENO/PAMIDRONATO  
3- CAPECITABINA/PAMIDRONATO

Datas de Inicio: 1o.Tratamento 2o.Tratamento 3o.Tratamento  
4 / 11 / 2011 1 / 3 / 2012 16 / 5 / 2013

Continuidade do Tratamento: S (S/N)  
Data de Inicio Tratamento Solicitado: 11 / 11 / 2013  
Via de Administracao: IV (IV, SC, IM, VO, IT, IVES)  
Finalidade APAC: 11 PALIATIVA  
Esquema (Sigla ou Abreviatura): ARIMIDEX/PAMIDRONATO  
Numero Total de Meses: 24 Meses ja Autorizados: 6  
Data do preenchimento deste laudo: 5 / 5 / 2014

PF1-Ajuda 12-Retorna